

Всероссийское научное общество кардиологов

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

№ 3, 2005

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный научно-
исследовательский центр
профилактической медицины
МЗ и СР России

Адрес редакции:

110990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
т/ф.: (095) 921 93 02; (095) 921 00 93
e-mail: oganov@online.ru

WWW-страница:

www.cardiosite.ru/vnok/ctp-journal

**Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных Высшей Аттестационной
Комиссией**

Подписной индекс каталога Роспечать: 81197

Подписной индекс Пресса России: 42432, 42433

Зарубежная подписка. To enter subscription it is necessary
to address to one of the partners of JSC «МК-Periodica» in
your country or to JSC

«МК-Periodica» directly: Russia, 129110

Moscow; 39, Gilyarovskiy Street,

tel. +7 (095) 681-91-37; 681-97-63;

fax. +7 (095) 681-37-98,

e-mail: info@periodicals.ru, http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО «Силицея-Полиграф»

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (095) 323-53-88; факс. (095) 324-22-34;

email: nauka@rinet.ru

**Перепечатка статей возможна только с письменного
разрешения издательства.**

**Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несет рекламодатель.**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по
делам печати, телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.11.2001 г. (ПИ № 77-11335)

Установочный тираж: 5 000

Периодичность: раз в два месяца

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Том 4

3'2005, ч. I

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

А.Н. Бритов (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)

В.В. Кухарчук (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогада (Волгоград)

Л.И. Ольбинская (Москва)

Г. И. Симонова (Новосибирск)

И.Г. Фомина (Москва)

И.Е. Чазова (Москва)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

А.Г. Борцов (Москва)

Содержание

Передовая статья

Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.

Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России

Оригинальные работы

Артериальная гипертензия

Голиков А.П., Лукьянов М.М., Полумисков В.Ю.,

Голиков П.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В.

Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца

Апарина Т.В., Бритов А.Н., Гомазков О.А., Якименко О.Н.,
Эктова Т.В., Дилакян Э.А.

Влияние периндоприла и гидрохлортиазида на эндотелий-зависимую вазодилатацию и активность ангиотензин-превращающего фермента у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией

Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Дьякова Т.А., Гайдамакина Н.Е.
Роль нарушений почечной гемодинамики на ранних стадиях артериальной гипертензии у молодых больных

Симоненко В.Б., Фисун А.Я., Широков Е.А., Жуков В.Ф.,
Игонин В.А., Денишчук И.С., Куроедов А.В., Овчинников Ю.В.,
Брижан М.В.

Артериальная гипертензия с угрозой развития мозгового инсульта: клинические особенности, суточные профили артериального давления и терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II

Андреева Г.Ф., Марцевич С.Ю., Горбунов В.М.,

Мельников О.А., Воронина В.П., Жигарева И.П.

Оценка действия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни больных стабильной артериальной гипертензией и головокружением

Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А., Брель У.А.,

Цома В.А., Прохорова Е.А., Кесарева Э.С.

Возможность снижения индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с артериальной гипертензией из групп высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении рилменидином

Андреева О.Н., Корочкин И.М., Речнова Н.П., Пивоваров В.Ю.

Оценка эффективности, безопасности комбинированного применения периндоприла и индапамида в низких дозах у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Левин А.М.,

Шкробнева И.И., Титарова Ю.Ю., Громаковская С.В.

Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере московской популяции

Contents

Leading article

- 4 Oganov R.G., Maslennikova G.Ya.
Prevention of cardiovascular and other non-communicable diseases — a basis for Russian demographic situation improvement

Original works

Arterial hypertension

- 10 Golikov A.P., Lukjanov M.M., Polumiskov V.Yu.,
Golikov P.P., Davydov B.V., Rudnev D.V.
Hypertensive crises in patients with essential arterial hypertension and coronary heart disease: new perspectives in treatment and prevention

- 17 Aparina T.V., Britov A.N., Gomazkov O.A., Yakimenko O.N.,
Ektova T.V., Dilakya E.A.
Perindopril and hydrochlorthiazide effects on endothelium-dependent vasodilatation and angiotensin-converting enzyme activity in patients with mild to moderate arterial hypertension

- 24 Fomina I.G., Gavrilova E.N., Dyakova T.A., Gaidamakina N.E.
Renal hemodynamics disturbances in early stages of arterial hypertension in young patients

- 29 Simonenko V.B., Fisun A.Ya., Shirokov E.A., Zhukov V.F.,
Igonin V.A., Denishchuk I.S., Kuroedov A.V.,
Ovchinnikov Yu.V., Brizhan M.V.
Arterial hypertension with stroke risk: clinical features, circadian blood pressure profiles, angiotensin II antagonist treatment

- 35 Andreeva G.F., Martsevich S.Yu., Gorbunov V.M.,
Melnikov O.A., Voronina V.P., Zhigareva I.P.
Influence of betahistidine dihydrochloride and antihypertensive medications on quality of life in patients with stable arterial hypertension and vertigo

- 40 Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A., Brel' U.A.,
Tsoma V.A., Prokhorova E.A., Kesareva E.S.
Perspectives of decreasing individual cardiovascular risk in high- and very high risk patients with arterial hypertension, treated with rilmenidine

- 46 Andreeva O.N., Korochkin I.M., Rechnova N.P., Pibovarov V.Yu.
Efficacy, safety of combined perindopril and indapamide low-dose therapy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

Ischemic heart disease and myocardial infarction

- 53 Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., Levin A.M.,
Shkrebneva I.I., Titara Yu.Yu., Gromakovsaya S.V.
Secondary prevention of coronary heart disease in Moscow-population patients with myocardial infarction

Рыбак О.К., Шамьюнов М.Р., Шигин Ю.Н.,

Довгалецкий Я.П., Свистунов А.А.

Роль домашнего мониторинга электрокардиограммы методом аутотрансляции в диагностике аритмий сердца у больных в постинфарктном периоде в амбулаторных условиях

Ефремушкина А.А., Петренко Т.А., Ефремушкин Г.Г.

Физическая работоспособность и центральная гемодинамика у больных инфарктом миокарда с аортокоронарным шунтированием и баллонной ангиопластикой в процессе поликлинической реабилитации физическими тренировками в режиме свободного выбора нагрузки

Кириченко А.А., Панчук Л.Н.

Влияние ингаляционной формы изосорбида динитрата на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией

Разное

Мишина И.Е., Полятыкина Т.С., Андреева С.В., Безрукова О.В.

Возможности амбулаторной диагностики психовегетативного статуса беременных с различной степенью повышения артериального давления

Мнение по проблеме

Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоныкин А.В.

Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертензии при сосудистой патологии мозга

Марцевич С.Ю.

Принципы современной терапии хронической ишемической болезни сердца. Роль антиангинальных препаратов

Обзоры литературы

Гомазков О.А.

Васкулярные ростовые факторы в патогенезе гипертензивных состояний

Бритов А.Н.

Роль кардиоселективного β -адреноблокатора (биспролола) в лечении больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сердечной недостаточностью

Горбунов В.М.

Спиреприл — современный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

Научная жизнь

Итоги научно-практической конференции по проблемам артериальной гипертензии

Информация

Информационное сообщение № 1

Информационное сообщение № 1

61 Rybak O.K., Shamyunov M.R., Shigin Yu.N.,

Dovgalevsky Ya.P., Svistunov. A.A.

Out-patient, auto-translation ECG home monitoring in cardiac arrhythmias diagnostics among myocardial infarction patients

66 Efremushkina A.A., Petrenko T.A., Efremushkin G.G.

Physical working capacity and central hemodynamics in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting and coronary balloon angioplasty, during out-patient rehabilitation and free-choice workload physical training.

72 Kirichenko A.A., Panchuk L.N.

Isosorbide dinitrate inhaler and quality of life in stable angina patients

Miscellaneous

77 Mishina I.E., Polyatykina T.S., Andreeva S.V., Bezrukova O.V.

Out-patient diagnostics of psycho-autonomic status in pregnant women with various stages of blood pressure increase

Opinion upon problem

82 Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V.

Antihypertensive therapy in patients with cerebrovascular pathology: actual aspects and rational approaches

88 Martsevich S. Yu.

Modern principles of chronic coronary heart disease management. The role of antianginal medications.

Review articles

93 Gomazkov O.A.

Vascular growth factors in hypertensive state pathogenesis

104 Britov A.N.

Cardioselective beta-adrenoblocker bisoprolol in treating hypertensive patients with heart failure

111 Gorbunov V.M.

Spirapril — a modern ACE inhibitor

116 Scientific life

Information

118

120

Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России

Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Prevention of cardiovascular and other non-communicable diseases — a basis for Russian demographic situation improvement

R.G. Oganov, G.Ya. Maslennikova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Неинфекционные заболевания (НИЗ) вносят существенный вклад в заболеваемость и преждевременную смертность населения России, приводя к значительным потерям здоровых лет жизни и снижению ожидаемой продолжительности жизни. Среди НИЗ, основное место занимают болезни системы кровообращения, внешние причины и злокачественные новообразования, которые все вместе ответственны за 82,9% смертей от всех НИЗ. Профилактика факторов риска, способствующих развитию и прогрессированию НИЗ, может улучшить демографическую ситуацию в России.

Ключевые слова: демографическая ситуация, неинфекционные заболевания, факторы риска, болезни системы кровообращения, профилактика

In Russia, non-communicable disease (NCD) burden is very important in morbidity and premature mortality, significant losses of healthy life-years or expected longevity. Among NCD, the leading position is occupied by cardiovascular disease, external causes, oncopathology — in total, they explain up to 82.9% of NCD mortality. Prevention of NCD risk factors might improve the present demographic situation in Russia.

Key words: Demographic situation, non-communicable disease, risk factors, cardiovascular disease, prevention.

Неинфекционные заболевания (НИЗ) являются основной причиной нетрудоспособности, заболеваемости и преждевременной смерти населения России. В 2003г из всех смертей населения в стране на долю НИЗ приходилось 98,4%, на долю инфекционных и паразитарных заболеваний (ИПЗ) — 1,6% смертей (таблица 1)*. При этом существенного различия во вкладе НИЗ и ИПЗ в общую смертность населения у мужчин (97,6% vs 2,4%) и женщин (99,3% vs 0,7%) не наблюдается. Среди НИЗ, основной вклад в смертность вносят болезни системы кровообращения (БСК) — 56,4%, внешние причины (ВП) — 14,2% и злокачественные новообразования (ЗН) — 12,3%, которые в сумме ответственны за

82,9% всех смертей. У мужчин вклад БСК (48%), ВП (20,5%) и ЗН (12,5%) в общую смертность составляет 81%; у женщин БСК (66,2%), ВП (6,9%) и ЗН (12,1%) в ответе за 85,2% всех смертей.

На трудоспособный возраст — 25-64 лет, когда люди своим трудом создают внутренний валовой продукт (ВВП) страны, от величины которого зависят благосостояние и процветание нации, приходится 39,2% всех смертей; среди мужчин — 53%, женщин — 23,1% (таблица 1). Структура смертности в этой возрастной группе мало отличается от таковой для всего населения России. На долю ИПЗ приходится 3,3% смертей, НИЗ — 96,7%, у мужчин — 3,8% и 96,2%, у женщин — 2% и 98%, соответственно.

* - для расчета смертности использованы данные по числу смертей по каждой причине смерти и количеству населения в возрастных группах 0, 1-4, 5-9 и т.д. до 85+ лет, которые были переданы Институтом народнохозяйственного прогнозирования РАН в ФГУ, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Авторами произведен расчет коэффициентов смертности на 100 тыс. человек в год и последующая возрастная стандартизация с использованием нового мирового стандарта [1].

Таблица 1

Показатели смертности населения России от основных причин:
абсолютные значения и стандартизованные к новому мировому стандарту [1]
коэффициенты смертности на 100 000 населения в год

Мужчины, 2003			
Причины смерти	Возрастные группы	Абс.значения	На 100 000
Все причины	0-85+ лет	1268281	1777
	25-64 лет	672315	1786
ИПЗ	0-85+ лет	29958	38,94
	25-64 лет	25671	67,095
БСК	0-85+ лет	608807	885,71
	25-64 лет	250625	666,27
ВП	0-85+ лет	260323	336,99
	25-64 лет	198826	528,56
ЗН	0-85+ лет	158437	213,22
	25-64 лет	73160	197,11
Женщины, 2003			
Причины смерти	Возрастные группы	Абс.значения	На 100 000
Все причины	0-85+ лет	1090351	836,87
	25-64 лет	252339	556,28
ИПЗ	0-85+ лет	7194	8,74
	25-64 лет	5089	12,23
БСК	0-85+ лет	721646	500,71
	25-64 лет	101293	215
ВП	0-85+ лет	74850	80,402
	25-64 лет	46987	110,58
ЗН	0-85+ лет	132043	105,97
	25-64 лет	50945	110,09

Основной вклад в общую смертность населения трудоспособного возраста вносят БСК (38%), ВП (26,6%) и ЗН (13,4%), которые вместе составляют 78,1% смертей в этом возрасте. У мужчин трудоспособного возраста на БСК (37,7%), ВП (29,6%) и ЗН (10,9%) приходится 77,8%, у женщин на БСК (40,1%), ВП (18,6%) и ЗН (20,2%) — 79% от общего количества смертей этого возраста. Необходимо отметить, что из всех смертей от БСК на трудоспособный возраст у мужчин приходится 41,2%, у женщин — 14%, от ВП — 76,4% и 62,8%, соответственно, от ЗН — 46,2% и 38,6%, соответственно.

Несмотря на то, что структура смерти, а также вклад ИПЗ и представленных НИЗ в общую смертность населения у мужчин и женщин похожи, абсолютные показатели смерти и стандартизованные коэффициенты смертности, как у всех мужчин, так и у мужчин трудоспособного возраста намного выше, чем у женщин соответствующих возрастных категорий (таблица 1). Стандартизованные коэффициенты смертности у всех мужчин и у мужчин трудоспособного возраста превышают таковые у женщин от всех причин в 2,1 и 3,2; ИПЗ — в 4,5 и

5,5; БСК — в 1,8 и 3,1; ВП — в 4,2 и 4,8; ЗН — в 2 и 1,8 раза соответственно.

В опубликованных ранее материалах [2] показано, что в период с 1965 по 90-ые годы для динамики смертности у мужчин и у женщин был характерен медленный рост общей смертности и смертности от БСК и ВП. Значительные колебания смертности от этих причин наблюдались в 90-х годах прошлого столетия — подъем смертности в 1990-1994гг и затем ее снижение до 1998г; эти изменения совпали с социальными и экономическими преобразованиями в стране. В таблице 2 представлена динамика смертности у мужчин и женщин в конце XX и начале XXI веков. Начиная с 1999г и по 2003г, у мужчин и женщин, всех возрастов и трудоспособного возраста, наблюдается медленный рост общей смертности и смертности от БСК. От ВП отмечается такой же рост смертности, однако в 2003г показатели такой смертности от ВП были ниже, чем в 2002г. Показатели смертности от ЗН отличались незначительными колебаниями в конце прошлого и начале настоящего веков, однако, начиная с 1998 г, обозначилась тенденция к снижению смертности от ЗН у мужчин и у женщин вышеуказанных возрастных групп.

Таблица 2
Стандартизованные к новому мировому стандарту [1] коэффициенты (на 100 000 населения в год) смертности от основных причин

Мужчины		1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Причины смерти	Возрастные группы														
Все причины	0-85+ лет	1341	1338,3	1444,5	1716,9	1856,7	1757,1	1629,7	1540,9	1502,7	1626,9	1697,6	1701,7	1746,9	1777
	25-64 лет	1104,6	1128	1289,1	1644,8	1875,6	1733,8	1548,9	1392,8	1349,2	1514,2	1636,7	1680,7	1753	1786
БСК	0-85+ лет	666,8	658	694	828,7	905,5	799,4	747,7	720	705,3	768,4	801,8	807,6	841,3	885,7
	25-64 лет	386,4	388,7	431,7	562,4	669,4	592,8	533,6	483,1	470,6	533,1	583,7	602,9	643,3	666,3
ВП	0-85+ лет	218,6	232,1	283,6	368,8	404,1	362,8	319,9	285,1	283,8	311,6	331,7	339,9	344,8	337
	25-64 лет	318,4	340,2	431,7	578	641,8	562,5	489,9	428,8	422,9	468	501,8	522,4	535,7	528,6
ЗН	0-85+ лет	248,7	247	251,2	255,3	251,3	237,5	230,3	227,6	224,6	226,2	223,7	217,7	216	213,2
	25-64 лет	248,5	247,7	247,9	254	253,2	237,4	226,1	218,7	214,9	216,6	214,3	205,6	202,4	197,1
Женщины															
Причины смерти	Возрастные группы														
Все причины	0-85+ лет	690	685,1	712,5	809,7	857,6	834,5	794,8	776,2	760,1	803,4	812,3	812,9	835,7	836,9
	25-64 лет	372	379,9	414,3	507,4	571,1	536	487,1	450,5	434,2	476,3	502,5	520,2	545,5	556,3
БСК	0-85+ лет	428,4	422,1	435,4	498,7	530,3	471,2	451,1	444,4	435,6	464,7	470,1	472,1	487,2	500,7
	25-64 лет	136,4	139,3	151,1	193	223,5	200,8	182,7	167,7	160,3	178,8	191,2	198,6	209,6	215
ВП	0-85+ лет	51,7	54,3	64,9	85,2	92,8	84,8	75,6	69,1	69,1	74,7	77	80	82,4	80,4
	25-64 лет	60,6	64	81,5	114,9	129	114	99,1	87,6	85,5	95,1	100,6	106,4	112,8	110,6
ЗН	0-85+ лет	113,9	113,9	116	115,8	116,4	111,7	109,7	109,5	109	110,3	109,6	107,7	106,7	106
	25-64 лет	116,7	117,2	117,9	118,5	121,9	117,7	115,5	114,3	113,1	115,5	113,5	112,5	110,8	110,1

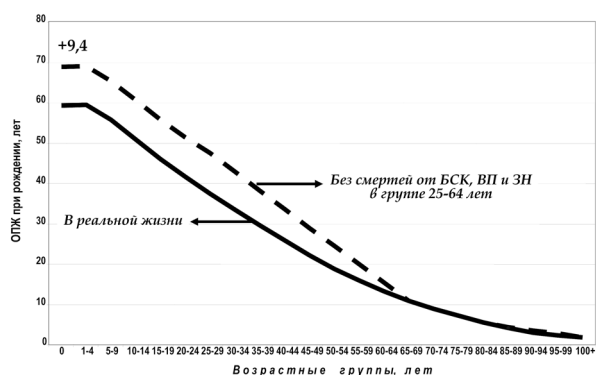


Рис. 1 Ожидаемая продолжительность жизни российских мужчин при рождении в 2000г: в реальной жизни и при исключении смертей от БСК, ВП, ЗН в трудоспособном возрасте.

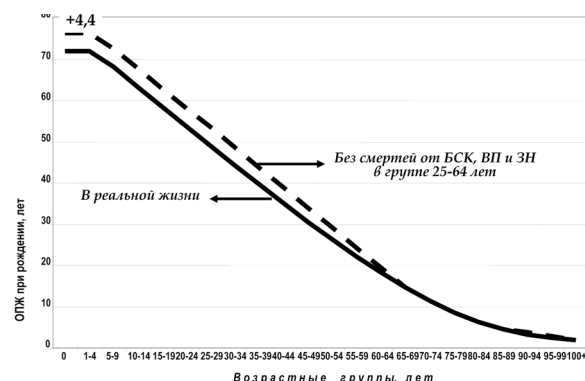


Рис. 5 Ожидаемая продолжительность жизни российских женщин при рождении в 2000г: в реальной жизни и при исключении смертей от БСК, ВП, ЗН в трудоспособном возрасте.

Сравнительный анализ уровней и динамики смертности от разных причин населения трудоспособного возраста России с аналогичными данными развитых стран Европы [3] показал, что во второй половине 90-х годов смертность среди российских мужчин и женщин была выше, чем среди мужчин и женщин Финляндии, Соединенного Королевства и Дании: от БСК в 3-5, от ВП — в 4-8, от ЗН — в 1,5-2 раза соответственно.

Высокие показатели смертности населения России и, в первую очередь, преждевременная смерть значительной части населения трудоспособного возраста приводят к существенным потерям годов (лет) потенциальной жизни (ПГПЖ) и ВВП, низкой ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ). В 2000г, ПГПЖ вследствие всех смертей составила у мужчин 20,5, у женщин — 14,5 млн. чел.-лет**. От преждевременных смертей населения трудоспособного возраста, ПГПЖ среди мужского и женского населения страны составили от БСК — 4,2 и 2,2 млн. чел.-лет, ВП — 4,8 и 1,3 млн. чел.-лет, ЗН — 1,4 и 1,3 млн. чел.-лет соответственно. ПГПЖ от всех смертей населения трудоспособного возраста, обусловленных БСК, ВП и ЗН составили: у мужчин — 10,3 млн.чел.-лет (50% от всех ПГПЖ), у женщин — 4,9 млн.чел.-лет (34% от всех ПГПЖ). В 2000г ОПЖ при рождении у российских мужчин была 59,4 года, у женщин — 72 года, что на 15-10 лет короче, чем ОПЖ у мужчин и женщин в развитых странах Европы, таких как Финляндия, Соединенное Королевство, Дания, Франция, Италия и др. [4]. Если исключить все смерти мужчин трудоспособного возраста (25-64 года) в 2000г, то ОПЖ была бы

продолжительнее на 12,5 года и стала бы 71,9 года, вместо 59,4 года***. При исключении в этом возрасте преждевременных смертей по причине БСК, ВП и ЗН можно было бы ожидать увеличение ОПЖ на 9,4 года (68,8 лет) (рисунок 1), только БСК — на 3,5 лет (рисунок 2); ВП — на 3,7 лет (рисунок 3); ЗН — на 1,2 года (рисунок 4). Если исключить все смерти женщин трудоспособного возраста в 2000г, то ОПЖ у женщин при рождении в 2000г была бы на 5,5 лет дольше и составила бы 77,5 лет, вместо 72 лет; при исключении смертей от БСК, ВП и ЗН, можно было бы продлить ОПЖ на 4,4 года (рисунок 1); только БСК — на 1,9 лет (рисунок 2); ВП — на 1,1 года (рисунок 3); ЗН — на 1,2 года (рисунок 4).

Преждевременная, избыточная смертность может влиять на такой демографический показатель, как численность населения. В России за период 1990-2003гг численность всего мужского населения выросла с 63 млн. 389 тыс. до 67 млн. 257 тыс., прирост составил 3 млн. 868 тыс. или 6,1% (рисунок 9). При этом, изменение численности мужского населения в различных возрастных группах было неоднозначным: рост численности наблюдался в возрастных группах 15-24 года — на 19,4%; 65 лет и > — на 55,3% (рисунок 9), снижение имело место в группах 0-14 лет — на 31,7%; 25-64 года — на 2,7% (рисунок 9). Численность женского населения за этот период, в отличие от мужского населения, снизилась с 78 млн. 649 тыс. до 77 млн. 308 тыс., или на 1 млн. 341 тыс., что составило 1,7% (рисунок 10). Рост численности женского населения, как и у мужчин, наблюдался в возрастных группах 15-24 года — на 24,9% и 65 лет и > — на 18,9% (рисунок 10), сни-

** - авторы провели расчет ПГПЖ с использованием значений таблиц жизни отдельно для мужчин и женщин России [4], в которых представлены показатели ОПЖ с рождения и затем для каждой последующей возрастной группы (1-4 года, 5-9 лет и т.д. до 100 лет и старше). При расчете ПГПЖ, значения ОПЖ для каждой возрастной категории умножались на количество смертей по соответствующей причине в этой категории.

*** - для расчета изменений показателя ОПЖ при рождении с учетом исключения избыточных смертей от НИЗ, авторами использована специально разработанная формула пересчета значений таблиц жизни отдельно для мужчин и женщин России [4], подробное описание которой представлено в [5].

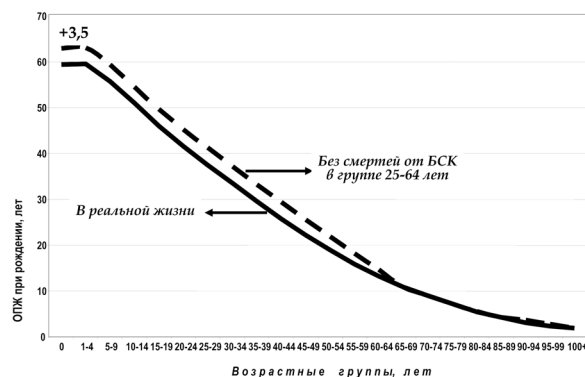


Рис.2 Ожидаемая продолжительность жизни российских мужчин при рождении в 2000г: в реальной жизни и при исключении смертей от БСК.

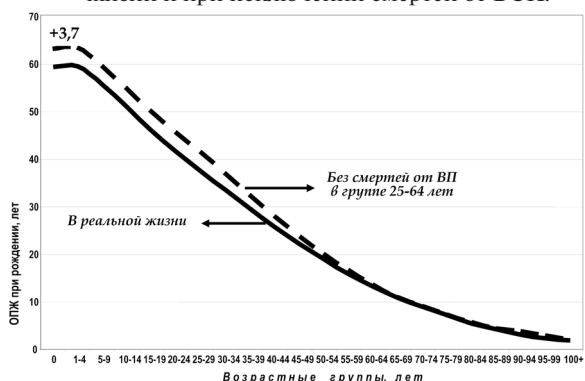


Рис.3 Ожидаемая продолжительность жизни российских мужчин при рождении в 2000г: в реальной жизни и при исключении смертей от ВП и травм в трудоспособном возрасте.

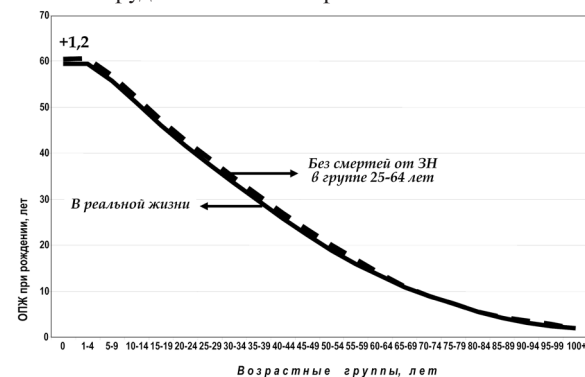


Рис.4 Ожидаемая продолжительность жизни российских мужчин при рождении в 2000г: в реальной жизни и при исключении смертей от ЗН в трудоспособном возрасте.

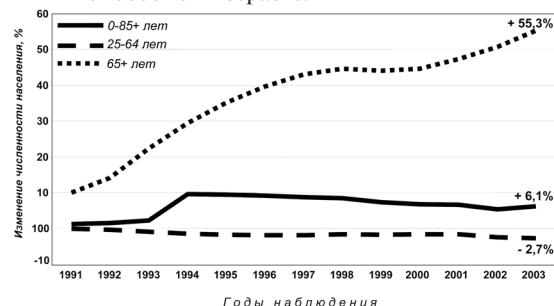


Рис.9 Изменение численности мужского населения в различных возрастных группах.

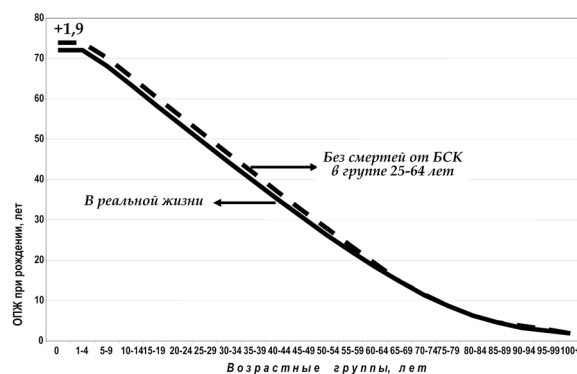


Рис.6 Ожидаемая продолжительность жизни российских женщин при рождении в 2000г: в реальной жизни и при исключении смертей от БСК.

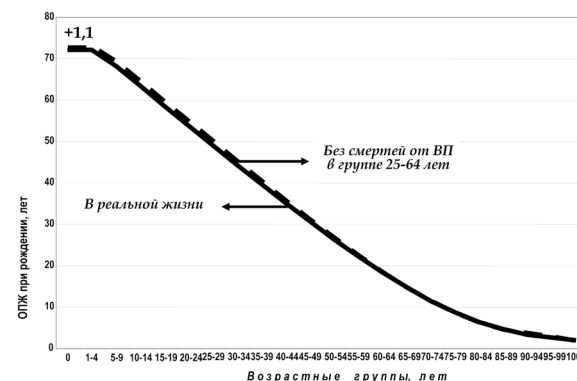


Рис.7 Ожидаемая продолжительность жизни российских женщин при рождении в 2000г: в реальной жизни и при исключении смертей от ВП и травм в трудоспособном возрасте.

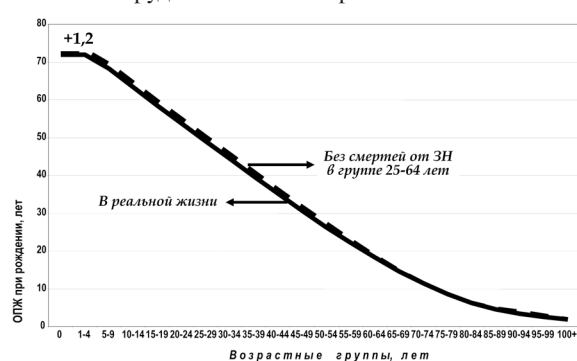


Рис.8 Ожидаемая продолжительность жизни российских женщин при рождении в 2000г: в реальной жизни и при исключении смертей от ЗН в трудоспособном возрасте.

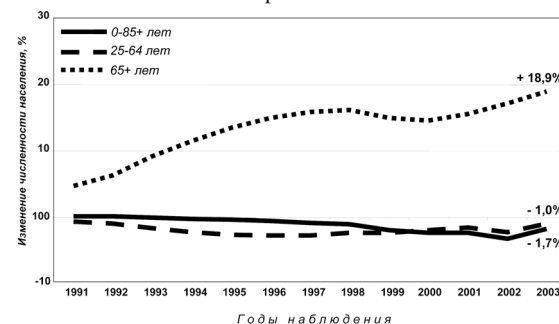


Рис.10 Изменение численности женского населения в различных возрастных группах.

жение — в группах 0-14 лет — на 32,4% и 25-64 года — на 1% (рисунок 10).

Смертность среди значительной части населения трудоспособного возраста и прирост населения старшего возраста, т.е. > 65 лет приводят, с одной стороны, к старению населения и, с другой стороны, уменьшению количества населения тех возрастных категорий, которые создают ВВП страны, обеспечивая благосостояние всего народа, включая достойную старость. В связи со старением населения, вклад НИЗ в общую смертность будет возрастать, если в результате массовых профилактических мероприятий не удастся снизить распространенность основных факторов риска (ФР) этих заболеваний. Для населения России основными ФР являются повышенное артериальное давление, избыточное потребление алкоголя, курение, избыточная масса тела, дислипидемии, гиподинамия,

психо-социальный стресс. Доказано, что высокая распространенность этих ФР приводит к существенным потерям здоровых лет жизни вследствие НИЗ, преждевременной, избыточной смертности, снижению продолжительности жизни [5-7]. Ранее было показано, что избавление от такой вредной привычки, как курение, может предотвратить значительное количество смертей у мужчин и продлить их жизнь на 3,9 лет [5].

Повышение эффективности лечения острых состояний будет способствовать увеличению числа больных, т.к. полностью излечить большинство больных хроническими заболеваниями невозможно. Это, в свою очередь, будет дальше увеличивать финансовые затраты на здравоохранение. Поэтому профилактика ФР НИЗ может существенно снизить бремя НИЗ и улучшить демографическую ситуацию в России.

Литература

1. Ahmad OB, Bosch-Pinto C, Lopez AD, et al. Age Standardization of Rates: A New World Standard. EIP/GPR. GPE Discussion Paper Series: No.31. WHO, 2001.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил забол укреп здор 2002; 2: 3-7.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 1(3): 4-8.
4. Lopez AD, Ahmad OB, Guillot M, et al. World Mortality in 2000: Life Tables for 191 Countries: World Health Organization 2002.
5. Масленникова Г.Я., Мартынич С.А., Шальнова С.А. и др. Медицинские и социально-экономические потери, обусловленные курением мужского населения России. Профил забол укреп здор 2004; 3: 5-9.
6. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1999.
7. Global Programme on Evidence for Health Policy. WHO, World Health Report 2002.

Поступила 11/04-2005

Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца

А.П. Голиков, М.М. Лукьянов, В.Ю. Полумисков, П.П. Голиков, Б.В. Давыдов, Д.В. Руднев

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Москва, Россия

Hypertensive crises in patients with essential arterial hypertension and coronary heart disease: new perspectives in treatment and prevention

A.P. Golikov, M.M. Lukjanov, V.Yu. Polumiskov, P.P. Golikov, B.V. Davydov, D.V. Rudnev

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care. Moscow, Russia

Цель. Определить клиническую эффективность комплексной терапии и профилактики гипертонических кризов (ГК) у больных с сочетанием гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) на госпитальном и постгоспитальном этапах с использованием антиоксиданта- цитопротектора Мексикора® (оксиметилпиридина сукцинат – ОМЭПС) под контролем суточного мониторирования СМ артериального давления (АД) и электрокардиограммы (ЭКГ), различных вариантов самомониторирования АД.

Материал и методы. Обследованы 157 больных ГБ с ГК, на фоне ИБС. Больные были рандомизированы на группы с обычным постгоспитальным наблюдением (А, n=45), с самомониторированием АД при отсутствии (В, n=54) или наличии (С, n=58) еженедельного врачебного контроля по телефону и возможностью коррекции схемы лечения. На госпитальном и постгоспитальном этапах к терапии 20 больным группы В (подгруппа В1) и 20 больным группы С (подгруппа С1) был добавлен антиоксидант-цитопротектор. Длительность постгоспитального наблюдения составила от 1 месяца (неосложненные ГК) до 2-3 месяцев (осложненные ГК по кардиальному варианту). В оценке эффективности лечения использовали бифункциональное СМ АД и ЭКГ на 1, 7-10 и 40-50 сутки наблюдения.

Результаты. У больных с ГК на фоне ИБС метод самомониторирования АД с динамическим врачебным контролем увеличивал частоту нормализации АД (93,1%) и уменьшал число предкризовых состояний, рецидивов ГК в постгоспитальном периоде (5,2% и 1,7%), по сравнению с обычным наблюдением после выписки из стационара – 68,9%, 20,0% и 11,1% соответственно. При включении препарата в схему комплексного лечения на госпитальном и постгоспитальном этапах отмечены повышение частоты нормализации АД, уменьшение суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений, снижение частоты предкризовых состояний и рецидивирования ГК.

Заключение. Эффективность лечения и профилактики ГК у больных с сочетанием ГБ и ИБС повышается при использовании в постгоспитальном периоде метода самомониторирования АД, а также при включении антиоксиданта-цитопротектора ОМЭПС в схему комплексной терапии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, гипертонический криз, суточное мониторирование АД и ЭКГ, самомониторирование АД, антиоксиданты.

Aim. To study clinical efficacy of hypertensive crisis (HC) complex therapy and prevention in patients with combination of essential arterial hypertension (EAH) and coronary heart disease (CHD), at hospital and post-hospital levels. Complex management program included treatment with antioxidant-cytoprotector, Mexicor®, as well as 24-hour blood pressure monitoring (BPM), ECG monitoring, and various BP self-monitoring variants.

Material and methods. In total, 157 patients with HC, EAH, and CHD, were examined. The participants were randomized into three groups: standard post-hospital follow-up (Group A, n=45); BP self-monitoring, without (Group B, n=54) or with (Group C, n=58) weekly telephone control by a doctor, and correction of therapy regimen, if necessary. At hospital and post-hospital levels, 20 patients from group B (sub-group B1), and 20 patients from group C (sub-group C1), were additionally administered antioxidant-cytoprotector. Post-hospital follow-up time varied from 1 month (uncomplicated HC) to 2-3 months (HC with cardiac complications). Treatment efficacy assessment included bi-functional 24-hour BPM and ECG monitoring at Day 1, Day 7-10, and Day 40-50 of the follow-up.

Results. Among patients with HC and CHD, BP self-monitoring and dynamic medical control facilitated BP normalization (83.1%), and decrease in post-hospital incidence of pre-crisis states or recurrent HC (5.2% and 1.7%), compared to standard post-hospital follow-up — 68.9%, 20.0%, and 11.1%, respectively. Adding to complex hospital and post-hospital management was associated with BP normalization, decrease in total cardiovascular event risk, and reduction in pre-crisis state or recurrent HC incidence.

Conclusion. Efficacy of HC treatment and prevention in patients with EAH and CHD was improved by post-hospital BP self-monitoring and additional administration of antioxidant-cytoprotector.

Key words: Essential arterial hypertension, coronary heart disease, hypertensive crise, 24-hour BPM, ECG monitoring, BP self-monitoring, antioxidants.

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее острых проблем, стоящих перед здравоохранением Российской Федерации. Около 40% взрослого населения страны страдает этой патологией, что составляет > 40 млн. человек, из них эффективно лечится 17,5% женщин и 5,7% мужчин [1-4]. Особую актуальность и важность этой проблемы подтверждают принятие и начало поэтапной реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» на 2002-2008 гг. [5-7].

Среди больных АГ, которая в 80-90% случаев является гипертонической болезнью (ГБ), группой наиболее высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (СОО) являются пациенты с гипертоническими кризами (ГК). Последние представляют собой одну из основных непосредственных причин церебральных и кардиальных осложнений АГ [8-14].

При наличии фоновой ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с ГК имеет место еще более высокий суммарный риск осложнений обоих заболеваний, в т.ч. и риск развития инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС) без очаговых изменений сердечной мышцы [15,16].

Больные с ГК составляют значительную часть, как среди вызовов скорой медицинской помощи, так и среди госпитализируемых пациентов с ГБ. В Москве за 1999-2003 гг больные с ГК составляли в среднем 15-20% от числа пациентов, доставленных в стационары по поводу острой сердечно-сосудистой патологии, причем их число ежегодно возрастало в среднем на 10% [17] — данные станций скорой и неотложной медицинской помощи Москвы.

В случае госпитализации больных ГК важны 3 основных этапа лечения: купирование ГК; посткризовая стабилизация состояния пациентов на госпитальном этапе; антигипертензивная терапия с целью профилактики осложнений ГБ и повторных ГК в постгоспитальном периоде.

Большое значение имеет активное участие пациента в процессе постгоспитального лечения и контроля за его эффективностью, прежде всего в плане самомониторирования АД [18-20]. Одна из основных задач постгоспитального периода лечения — не допустить перехода посткризового состояния пациентов в предкризовое с высокой вероятностью повторного ГК.

Рядом исследований показано, что важным резервом повышения эффективности лечения ГБ, особенно кризового течения, является применение в комплексной терапии антиоксидантов, в частности антиоксиданта-цитопротектора (АЦ) оксиметилэтилпиридина сукцината (ОМЭЛС) (Мексикор®, Эко Фарм Инвест, Россия) [21-25]. Однако, эффективность использования данного препарата под контролем суточного мониторирования артериального давления (СМ АД) и СМ электрокардиограммы (ЭКГ), самомониторирования АД у больных с сочетанием ГБ и ИБС изучена недостаточно.

Целью исследования явилось определение клинической эффективности комплексной терапии и профилактики ГК у больных с сочетанием ГБ и ИБС на госпитальном и постгоспитальном этапах с использованием антиоксиданта-цитопротектора Мексикора® под контролем СМ АД и СМ ЭКГ, различных вариантов самомониторирования АД.

Материал и методы

Обследованы 157 больных с ГК, ГБ 2-3 стадии в сочетании с ИБС — стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК), нестабильной стенокардией и/или постинфарктным кардиосклерозом; средний возраст $56,3 \pm 1,2$ лет; 46% мужчин. У 86 пациентов (54,8%) течение ГК было неосложненным, а у 71 (45,2%) пациентов ГК осложнился развитием острой коронарной либо острой левожелудочковой недостаточности. В 94,3% случаев ГК был повторным, в т.ч. за последние 30 суток — у 42,1% больных, рецидивирование криза за последние 48 часов имело место в 14,0% случаев.

Гиподиагностика ГК на догоспитальном этапе имела место у 49% больных, причем в большинстве случаев она

была обусловлена гипердиагностикой нестабильной стенокардии и острого ИМ — 71,4% и 18,2% соответственно, от всех случаев неполной гиподиагностики ГК на догоспитальном этапе. ГК считали остро возникшее повышение систолического АД (САД) ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 110 мм рт.ст. в сочетании с кардиальной или церебральной симптоматикой.

Купирование ГК проводилось у 119 больных эналаприлатом — 1,25 мг в/в за 5 минут, и у 38 больных — клофелином 0,1 мг в/в капельно за 30 мин. При развитии острой коронарной и острой левожелудочковой недостаточности дополнительно использовали: нитроглицерин 1% в/в 20-100 мкг/мин, обезболивающие средства, в/в лазикс 40-120 мг. При последующей антигипертензивной терапии применяли энап 10-20 мг/сут. в сочетании с: β -адреноблокатором (атенолол 50-100 мг/сут. либо метопролол 50-200 мг/сут.) при отсутствии противопоказаний; диуретиком (гипотиазид 25-50 мг/сут.) при наличии сердечной недостаточности; антагонистом кальция (кордафлекс-ретард 40 мг/сут. либо нормодипин 5 мг/сут.) при ДАД по данным мониторинга за первые сутки ≥ 100 мм рт.ст., либо при наличии противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов. Дозы препаратов применялись в зависимости от результатов разовых измерений и СМ АД. При приеме в предкризовом периоде одного-двух препаратов из данных классов назначались соответственно 2-3 антигипертензивных средства из соответствующего числа вышеперечисленных групп. С первых суток лечения комбинацию двух препаратов использовали у 66,2% пациентов, трех — у 33,8% больных. В отдельных (4,5%) при недостаточной эффективности терапии на 5-7 сутки от госпитализации дополнительно назначался четвертый антигипертензивный препарат. При наличии показаний и отсутствии противопоказаний по стандартной схеме применяли нитраты, антиагреганты (аспирин), антикоагулянты (гепарин).

Больные были рандомизированы на группы с обычным постгоспитальным наблюдением (А, n=45), либо с самомониторированием АД при отсутствии (В, n=58) или наличии (С, n=54) еженедельного врачебного контроля (по телефону) с оценкой данных самомониторинга АД и возможностью коррекции схемы лечения. Коррекция терапии в группе С не проводилась при средненедельном колебании АД 125/70-135/85 мм рт.ст. К лечению 20 больных в группе В и 20 больных в группе С (соответственно подгруппы В1 и С1) был добавлен ОМЭПС - 7 дней по 300 мг в/в капельно, затем рег ос по 300 мг/сут в стационаре и 30 суток после выписки.

Эффективность лечения оценивали с учетом данных СМ АД и СМ ЭКГ на 1, 10 и 40-50 суток лечения, используя аппарат CardioTens-01, Meditech, Венгрия, с определением 7 прогностически значимых факторов риска (ФР)

ССО: АГ — АД $> 140/90$ мм рт.ст.; тахикардии — частота сердечных сокращений (ЧСС) > 90 /мин; суточного индекса (СИ) — АД $< 10\%$; снижения суточной вариабельности ритма сердца (ВРС) — стандартное отклонение RR-интервала < 100 мс; ЭКГ-признаков ишемии миокарда; наличия эпизодов артериальной гипотензии — АД $< 100/60$ мм рт.ст.; повышения вариабельности (Var) АД.

Самомониторирование АД (измерение и запись данных ежедневно дважды утром и дважды вечером) выполнялось пациентами в течение 30-40 суток постгоспитального периода. Больные с осложненными ГК наблюдались в постгоспитальном периоде под контролем самомониторинга АД в течение 3 месяцев.

Критериями эффективности купирования ГК являлось снижение АД на 15%-25% за первые 90-120 мин лечения, сопровождающееся исчезновением либо уменьшением выраженности клинической симптоматики ГК. Критериями нормализации АД являлись: уровень $< 140/90$ мм рт.ст. при разовом измерении; среднесуточное АД на госпитальном этапе $< 135/85$ мм рт.ст. и в постгоспитальном периоде $< 130/80$ мм рт.ст. (у больных > 60 лет $< 135/80$ мм рт.ст.).

Предкризовым состоянием на постгоспитальном этапе рассматривали остро возникшее повышение АД $\geq 180/100$ мм рт.ст. без резко выраженной клинической симптоматики, купированное пациентом путем сублингвального приема нифедипина, каптоприла либо клофелина.

В динамике активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) исследо-

$$K = \left(\frac{DK_i}{DK_n} \times \frac{MDA_i}{MDA_n} \times \frac{CO_i}{CO_n} \right) \div \left(\frac{T\Phi_i}{T\Phi_n} \times \frac{ЦП_i}{ЦП_n} \right)$$

валась на 1, 7-10 и 40-50 суток лечения. Для оценки дисбаланса в системе ПОЛ/АОС использовали интегральный показатель — коэффициент окислительного стресса «К» [26]:

ДК — диеновые конъюгаты; МДА — малоновый диальдегид; СО — степень окисленности; ТФ — токоферол; ЦП — церулоплазмин; i — исследуемая проба; n — норма.

Результаты и обсуждение

Через 90 мин после введения эналаприлата АД снижалось с $209 \pm 4,4/108 \pm 3,4$ до $162 \pm 4,0/94 \pm 2,7$ мм рт.ст., после клофелина — с $211 \pm 5,3/112 \pm 3,7$ до $156 \pm 4,5/91 \pm 3,3$ мм рт.ст. После назначения эналаприлата реже наблюдались эпизоды избыточного снижения АД и артериальной гипотензии — 1,7% и 0% соответственно, чем после введения клофелина — 10,5% и 5,3% соответственно.

Таблица 1

Динамика уровня АД (мм рт.ст.) на госпитальном и постгоспитальном этапах лечения больных с ГК на фоне ИБС

Группы больных	Сроки наблюдения		
	При поступлении	10 суток	40-50 суток
А	207 $\pm$ 4,2 / 110 $\pm$ 3,3	133 $\pm$ 3,0* / 83 $\pm$ 2,1*	139 $\pm$ 2,9* / 87 $\pm$ 2,2*
В	206 $\pm$ 4,0 / 107 $\pm$ 3,1	134 $\pm$ 3,2* / 83 $\pm$ 2,2*	131 $\pm$ 2,5* / 82 $\pm$ 2,0*
С	209 $\pm$ 4,5 / 108 $\pm$ 3,4	132 $\pm$ 3,1* / 84 $\pm$ 2,5*	129 $\pm$ 2,7*,**/80 $\pm$ 1,8*,**

Примечание: * - достоверно ($p < 0,05$), по сравнению с исходным уровнем; ** - достоверно ($p < 0,05$) на 40-50 сутки лечения, по сравнению с группой А.

Таблица 2

Эффективность лечения больных с ГК на фоне ИБС в постгоспитальном периоде под контролем самомониторирования АД, (%)

Критерий	Группа А (без самомониторирования АД)	Группа В (стандартное самомониторирование АД)	Группа С (самомониторирование АД с врачебным контролем)
Нормализация АД	68,9	81,5*	93,1*,**
Отсутствие повторных ГК	88,9	92,6*	98,3*,**
Отсутствие ЭКГ признаков ишемии	86,7	94,4*	94,8*
Нормализация ВРС	64,4	75,9*	79,3*
Нормализация суточного профиля АД	60,0	68,5	77,9*
Среднесуточная ЧСС < 70/мин	71,1	79,6	84,5*

Примечание: * - достоверно, по сравнению с группой А ($p < 0,05$); ** - достоверно, по сравнению с группой В ($p < 0,05$).

Исчезновение или выраженное уменьшение клинической симптоматики на сроки 90-120 мин после введения эналаприлата либо клофелина было отмечено у 95,8% и 86,7% больных соответственно.

Данные, представленные в таблице 1, указывают на достоверное по сравнению с исходным уровнем снижение АД к 10 и 40-50 суткам лечения во всех группах наблюдения.

У больных группы С АД через месяц после выписки из стационара было достоверно ниже, чем в группе А.

У 36,3% больных с самомониторированием АД и еженедельным врачебным контролем по телефону корректировалась схема антигипертензивной терапии: в 19,7% случаев требовалось увеличение доз или числа антигипертензивных препаратов, а в 15,9% — уменьшение.

Из таблицы 2 следует, что при стандартном самомониторировании АД в постгоспитальном периоде у больных с кризовым течением ГБ на фоне ИБС отмечена достоверно более высокая эффективность лечения, чем при отсутствии данного метода контроля: большей

была частота нормализации АД и ВРС; реже развивались повторные ГК и регистрировались признаки ишемии миокарда. При варианте самомониторирования АД с динамическим врачебным контролем терапия была еще более эффективной, причем дополнительно было отмечено повышение частоты нормализации суточного профиля АД и среднесуточной ЧСС.

Вышеуказанные результаты подтверждаются достоверно большим числом ФР по данным СМ АД и СМ ЭКГ на 40-50 сутки лечения у больных группы А ($2,6 \pm 0,4$), по сравнению с пациентами группы С ($1,2 \pm 0,2$).

Согласно результатам, приведенным в таблице 3, у больных, получавших ОМЭПС в подгруппе В2 и в подгруппе С2, была достоверно выше, чем у пациентов, не получавших ОМЭПС, частота нормализации АД на 40-50 сутки лечения, реже имели место предкризовое состояние и повторные ГК. Наибольшая клиническая эффективность отмечена при сочетании самомониторинга АД под врачебным контролем и включения препарата в схему комплексной терапии (подгруппа С2).

Таблица 3

Частота нормализации АД, наличия предкризовых состояний и рецидивирования ГК в постгоспитальном периоде у больных с сочетанием ГБ и ИБС, получавших терапию ОМЭПС, (%)

Критерий	Стандартное само-мониторирование АД		Самомониторирование АД под врачебным контролем	
	Без ОМЭПС (В1)	ОМЭПС (В2)	Без ОМЭПС (С1)	ОМЭПС (С2)
Нормализация АД	76,5	90,0*	89,5*	95,0*,**
Предкризовые состояния	17,6	10*	7,9*	5*
Рецидивирование ГК	8,8	5,0*	2,6*	0*,**

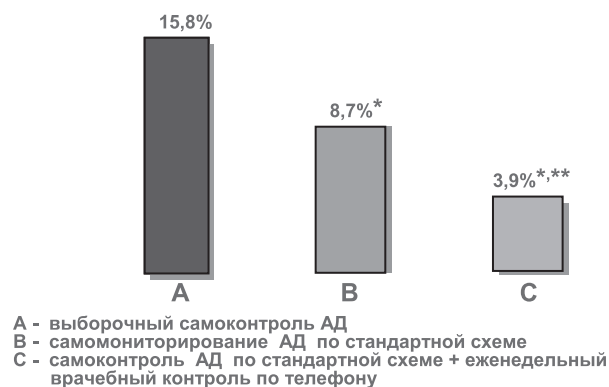
Примечание: * - достоверно, по сравнению с подгруппой В1 ($p < 0,05$); ** - достоверно, по сравнению с подгруппой С1 ($p < 0,05$).

У больных с ГК, лечившихся ОМЭПС и проводивших самомониторирование АД, число ФР по результатам СМАД и СМ ЭКГ на 40-50 сутки наблюдения ($1,3 \pm 0,2$) было достоверно меньшим, чем в группе обычного постгоспитального наблюдения ($2,2 \pm 0,3$).

Коэффициент окислительного стресса «К» у больных, получавших АЦ (подгруппы В2 и С2) на 1 и 40-50 сутки лечения — $3,7 \pm 0,2$ и $1,1 \pm 0,2$, соответственно, существенно не отличался от такового у больных, не лечившихся препаратом — $3,6 \pm 0,2$ и $1,2 \pm 0,3$ соответственно. Однако, на 10 сутки лечения коэффициент «К» был достоверно меньшим на фоне лечения ОМЭПС, чем при отсутствии его в схеме лечения — $2,2 \pm 0,3$ vs $3,5 \pm 0,4$. Таким образом, АЦ снижал степень выраженности окислительного стресса на госпитальном этапе, способствовал более ранней нормализации показателей ПОЛ и АОС.

В целом у больных с ГК, осложненными острой левожелудочковой и острой коронарной недостаточностью (рисунок 1), при самомониторировании АД в постгоспитальном периоде, особенно при варианте с еженедельным врачебным контролем по телефону, частота рецидивирования ГК в течение 3 месяцев после выписки из стационара была достоверно меньше, чем при обычном постгоспитальном наблюдении.

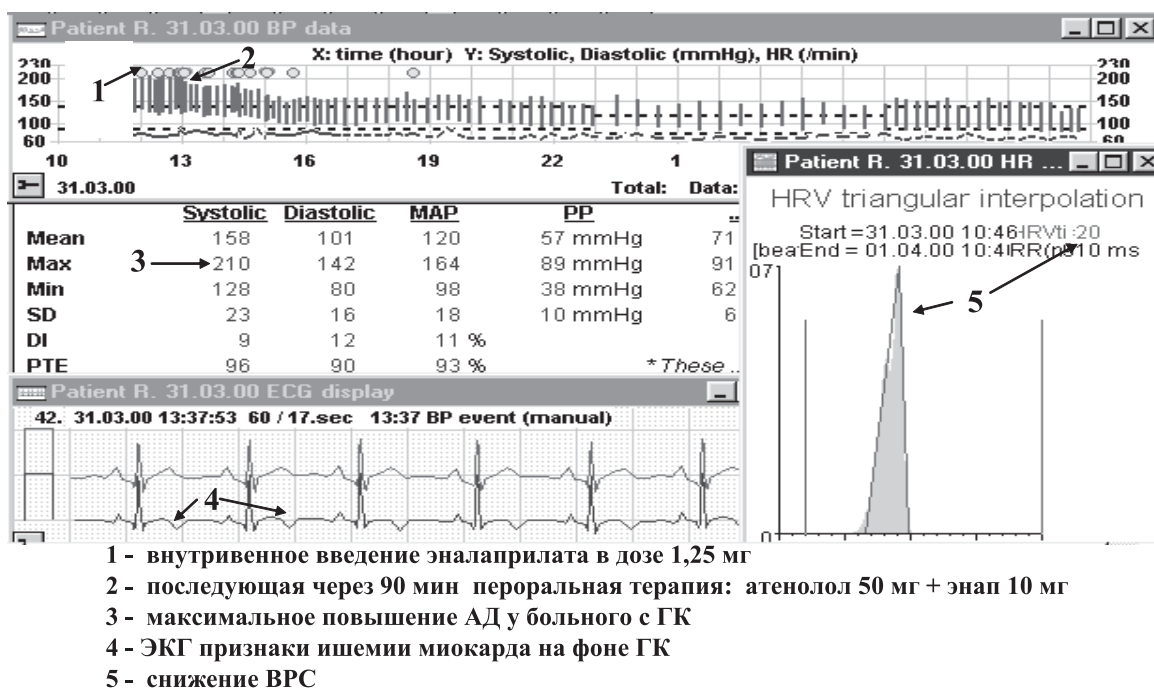
На рисунках 2-4 представлены данные бифункционального СМ АД и СМ ЭКГ на 1,



Примечание: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с группой А; ** - достоверное отличие ($p < 0,05$) между группами С и В

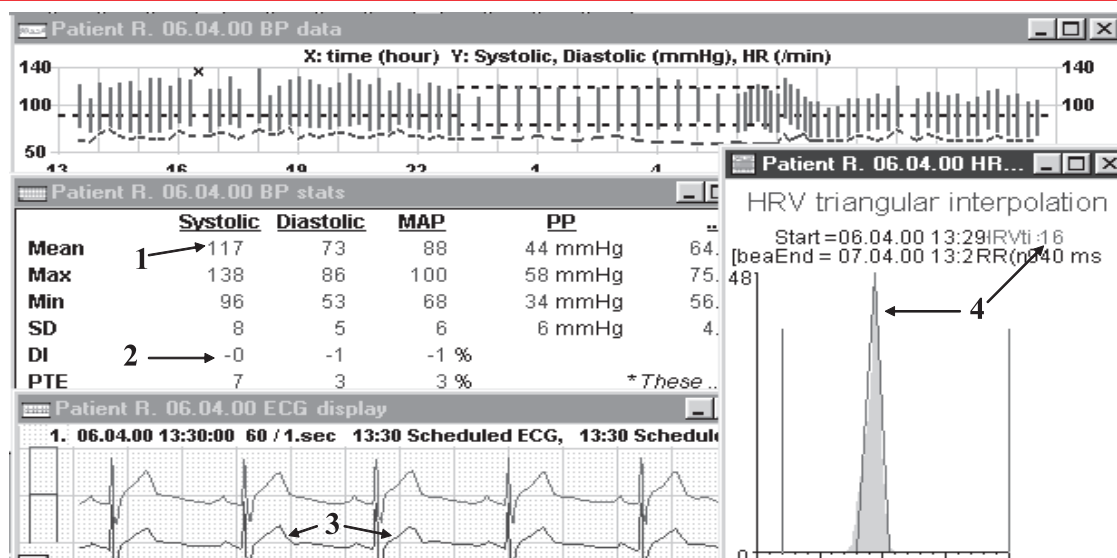
Рис.1 Частота рецидивирования ГК у больных с осложненными корональными ГК за 3 месяца после выписки из стационара

10 и 40 сутки лечения больного с ГК, осложненным острым коронарным синдромом. ГК (АД макс. 240/142 мм рт.ст.) был купирован в/в введением эналаприлата и инфузией нитроглицерина с последующей терапией атиенололом и энапом. По данным бифункционального СМ АД и СМ ЭКГ в первые сутки лечения имели место 5 из 7 ФР ССО (рисунок 2), на 10 сутки (рисунок 3) — только 2 (снижение ВРС и суточного индекса АД), а на 40 сутки — ни одного (рисунок 4). Следовательно, кроме нормализации АД, у больного было достигнуто значительное снижение суммарного риска ССО.



- 1 - внутривенное введение эналаприлата в дозе 1,25 мг
- 2 - последующая через 90 мин пероральная терапия: атиенолол 50 мг + энап 10 мг
- 3 - максимальное повышение АД у больного с ГК
- 4 - ЭКГ признаки ишемии миокарда на фоне ГК
- 5 - снижение ВРС

Рис.2 Результаты мониторингирования АД и ЭКГ у больного Р. на первые сутки лечения ГК, осложненного острым коронарным синдромом



- 1 - нормализация уровня АД;
- 2 - отсутствие должного снижения АД в ночной период (non-dipping);
- 3 - нормализация ЭКГ; 4 - сниженная ВРС

Рис.3 Результаты мониторингирования АД и ЭКГ у больного Р. на 10 сутки госпитального лечения

Таким образом, комплексный подход к купированию ГК, посткризовой стабилизации на госпитальном этапе и профилактике повторных ГК и предкризовых состояний в постгоспитальном периоде с соблюдением преемственности и под комплексным СМ АД и СМ ЭКГ, с оценкой риска развития ССО, с использованием сочетания антигипертензивной, антиоксидантной терапии позволяет добиться к 40-50 суткам нормализации АД в 80-90% случаев, значительно снизить частоту повторных ГК у больных ГБ на фоне ИБС.

Выводы

- Эффективное купирование ГК и последующая антигипертензивная терапия у больных с сочетанием ГБ и ИБС приводят не только к уменьшению степени выраженности АГ, достижению целевого уровня АД, но и к снижению суммарного риска осложнений ГБ, т.е. является важным средством профилактики этих осложнений и повторных ГК.
- Самомониторирование АД на этапе постгоспитального лечения, особенно при воз-

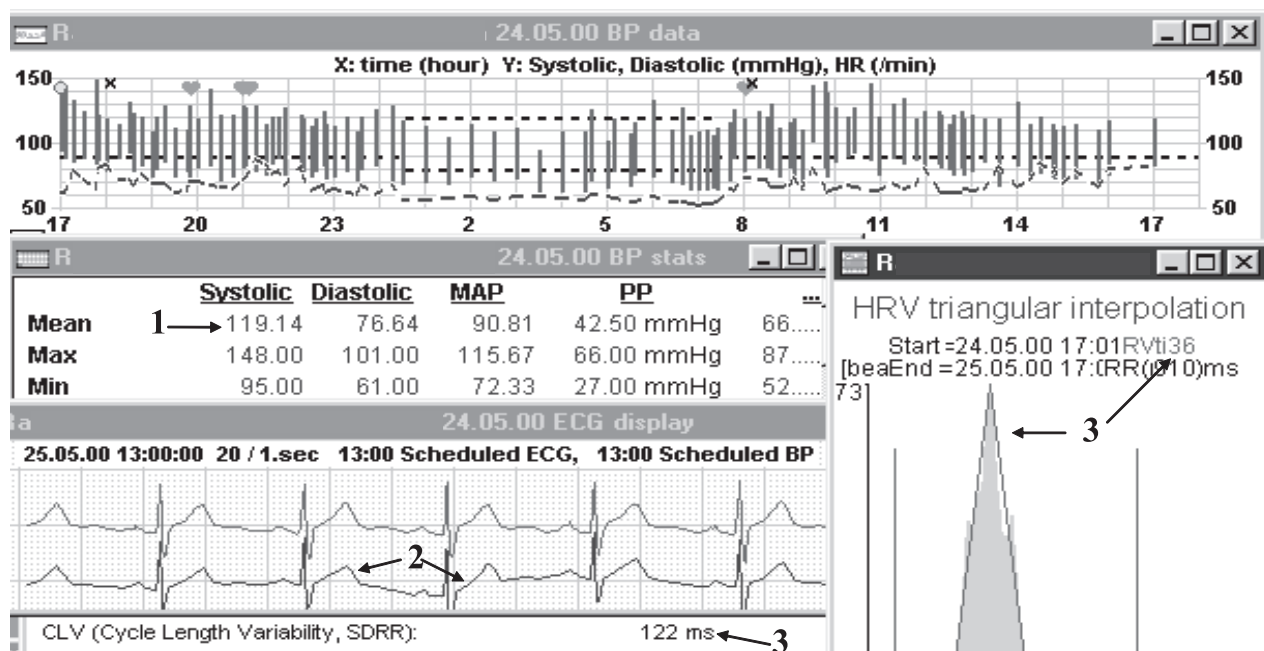


Рис.4 Результаты мониторингирования АД и ЭКГ у больного Р. на 40 сутки лечения

возможности динамической коррекции схемы лечения под врачебным контролем, служит важным средством оценки эффективности антигипертензивной терапии и профилактики повторных ГК, приводит к уменьшению частоты повторных госпитализаций и обращений за скорой медицинской помощью.

- Применение ОМЭПС в комплексной терапии больных с кризовым течением ГБ снижает выраженность окислительного стресса на госпитальном этапе и способствует более ранней нормализации показателей ПОЛ и АОС

при достижении баланса между ними; приводит к повышению частоты нормализации АД, уменьшению частоты рецидивирования ГК в раннем постгоспитальном периоде.

- Основным путем решения проблемы ГК является их профилактика за счет индивидуального подбора дифференцированной антигипертензивной терапии под динамическим врачебным контролем и при активном участии пациента, при соблюдении преемственности на догоспитальном, госпитальном и постгоспитальном этапах.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ I). Клин фарм тер 2000; 3: 5-30.
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское общество кардиологов (ВНОК), секция артериальной гипертензии. Cons Med 2001, приложение "Артериальная гипертензия"; 3-11.
3. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2004; приложение: 1-19.
4. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первое Российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления). Артер гипертенз 2003; 5: 151-4.
5. Ощепкова Е.В. О Федеральной целевой программе "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации". Кардиология 2002; 6: 58-9.
6. Доклад Министерства здравоохранения Российской Федерации. О ходе реализации концепции развития здравоохранения и медицинской науки, задачах на 2001-2005 гг. и на период до 2010 г. Москва 2001; 100.
7. Чазов Е.И. Реальность и надежды кардиологии. Вестник РАМН 2003; 11: 3-6.
8. Шевченко Ю.Л., Ветишев П.С., Подзолков В.И. и др. Современные аспекты диагностики и лечения симптоматических артериальных гипертензий надпочечникового генеза. Тер архив 2003; 4: 8-15.
9. Голиков А.П., Эстрин В.А. Гипертензивные кризы: Метод рекоменд. Москва 1980.
10. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипертензивные кризы: классификация, диагностика осложнений, лечение. ММЖ 1999; 5(1): 40-4.
11. Varon J. The diagnosis and management of hypertensive crisis. Chest 2000; 118: 214-27.
12. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 356: 411-7.
13. Blumenfeld JD, Laragh JN. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. Am J Hypertens 2001; 14: 1154-67.
14. Голиков А.П., Рябинин В.А., Лукьянов М.М. и др. Особенности кризового течения гипертензивной болезни. Кардиология 1999; 9: 13-7.
15. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Особенности кризового течения и лечения гипертензивной болезни на фоне ишемической болезни сердца. Актуальные вопросы неотложной кардиологии. Москва 2001; 18-23.
16. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Особенности тактики лечения и профилактики неосложненных и осложненных гипертензивных кризов у больных гипертензивной болезнью на фоне ишемической болезни сердца. Современные возможности лечения и профилактики неосложненных и осложненных гипертензивных кризов. Москва 2002; 20-7.
17. Элькис И.С. Структура вызовов СИНМП. В кн: Справочное руководство для врача скорой медицинской помощи. Москва 2001; 10-2.
18. Pickering TG. for an American Society of hypertension. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1996; 9: 1-11.
19. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. J Hypertens 2000; 18: 493-508.
20. Горбунов В.М. Значение самостоятельного измерения артериального давления больными с артериальной гипертензией. Кардиология 2002; 1: 58-66.
21. Parik T, Allikmets K, Teesalu R, Zilmer M. Evidence for oxidative stress in essential hypertension: perspective for antioxidant therapy. J Cardiovasc Risk 1996; 3(1): 49-54.
22. Digivesi V, Lenuzza M, Digivesi G. Prospects for use of antioxidants therapy in hypertension. Ann Ital Med Int 2001; 16(2): 93-100.
23. Голиков А.П., Рябинин В.А., Лукьянов М.М. и др. Применение антиоксиданта Мексикор в комплексном лечении больных с кризовым течением гипертензивной болезни. Современные возможности лечения и профилактики неосложненных и осложненных гипертензивных кризов. Москва 2002; 5-10.
24. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертензивной болезнью. Клин исслед лекар сред России 2003; 3-4: 56-9.
25. Голиков А.П., В.П.Михин, Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. Тер архив 2004; 4: 60-5.
26. Давыдов Б.В., Полумисков В.Ю., Голиков П.П., Голиков А.П. Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Клин лаб диагн. Москва 1991; 48-9.

Поступила 01/04-2005

Влияние периндоприла и гидрохлортиазида на эндотелий-зависимую вазодилатацию и активность ангиотензин-превращающего фермента у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией

Т.В. Апарина, А.Н. Бритов, О.А. Гомазков*, О.Н. Якименко, Т.В. Эктова, Э.А. Дилакян*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава; *Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН. Москва, Россия

Perindopril and hydrochlorthiazide effects on endothelium-dependent vasodilatation and angiotensin-converting enzyme activity in patients with mild to moderate arterial hypertension

T.V. Aparina, A.N. Britov, O.A. Gomazkov*, O.N. Yakimenko, T.V. Ektova, E.A. Dilakyan*

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation; * V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia.

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность, влияние на эндотелиальную функцию (ЭФ) и активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 12-недельной терапии периндоприлом (ПР) и гипотиазидом (ГТ) у больных эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ).

Материал и методы. В исследование включены 20 мужчин (средний возраст $48,8 \pm 8,4$ года) с мягкой (МАГ) и умеренной АГ (УАГ). Антигипертензивная эффективность оценивалась при измерении АД по методу Короткова и по результатам суточного мониторирования АД (СМ АД). Состояние ЭФ определялось по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (ПРГ).

Результаты. По данным традиционного измерения АД удалось достичь его целевого уровня $<140/90$ мм рт. ст. на фоне монотерапии ПР в 75% случаев, а на фоне монотерапии ГТ в 65% случаев. По данным СМ АД выявлена большая эффективность ПР по сравнению с ГТ. На фоне монотерапии ПР и ГТ более выраженный антигипертензивный эффект имел место у больных УАГ ($p=0,06$). Монотерапия ПР вызвала некоторое увеличение ЭЗВД у больных УАГ (на 10%, недостоверно) и не приводила к значимым изменениям ЭЗВД у пациентов с МАГ. Лечение ГТ достоверно увеличивало ЭЗВД на 24% у больных МАГ (с 7,13 до 9,18) и повышало ее на 54% (с 6,52 до 10,02) при УАГ. Терапия ПР существенно снижала активность фермента в группе с исходно высокой активностью АПФ до 28,1 нмоль/мин.мл (-43%, $p<0,01$) и практически не влияла в группе с его исходно низкой активностью (снижение до 21,16 нмоль/мин.мл, нд). Лечение ГТ достоверно не меняло активность АПФ у пациентов обеих подгрупп.

Заключение. Антигипертензивное действие ПР и ГТ сопряжено с коррекцией ЭЗВД. Антигипертензивная эффективность ПР и ГТ зависит от уровня исходной активности АПФ. Применение обоих препаратов для коррекции АД равно оправданно у пациентов с низкой активностью АПФ, тогда как ПР оказывается более предпочтительным для больных с исходно высокой активностью АПФ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелий-зависимая вазодилатация, активность ангиотензин-превращающего фермента.

Aim. During 12-week perindopril (PR) and hydrothiazide (HT) therapy, to study its antihypertensive efficacy, as well as its influence on endothelial function (EF) and angiotensin-converting enzyme (ACE) serum activity, in patients with essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The study included 20 males (mean age 48.8 ± 8.4 years) with mild to moderate AH. Antihypertensive efficacy was assessed during office BP measurement (Korotkoff method) and 24-hour blood pressure monitoring (BPM). EF was assessed by endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) during reactive hyperemia test (RHT).

Results. According to office BP measurements, target BP level ($<140/90$ mm Hg) was achieved in 75% patients on PR monotherapy, and 65% on HT monotherapy. According to 24-hour BPM, PR influenced BP levels more

beneficially than HT. During PR and HT monotherapy, antihypertensive effect was more pronounced in patients with moderate AH ($p=0.06$). PR monotherapy caused some EDVD increase in patients with moderate AH (by 10%; NS), but did not affect EDVD in individuals with mild AH. HT treatment substantially increased EDVD in patients with mild AH (by 24%, from 7.13 to 9.18) and even more in participants with moderate AH (by 54%, from 6.52 to 10.02). PR therapy significantly reduced ACE activity, increased at baseline, to 28.1 nmol/min • ml (-43% , $p<0.01$). In patients with initially low ACE activity, it remained at the same level (reduction to 21.16 nmol/min • ml, NS). HT treatment did not affect this parameter in participants with low or high initial ACE activity.

Conclusion. PR and HT antihypertensive effects were associated with EDVD correction. PR and HT antihypertensive efficacy depended on baseline ACE activity. Both drugs could be used for BP correction in individuals with low ACE activity; for patients with initially high ACE activity, PR is more effective.

Key words: Arterial hypertension, endothelium-dependent vasodilatation, angiotensin-converting enzyme activity.

Нарушение эндотелиальной функции (ЭФ) служит одной из главных причин развития сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ) различного генеза. Впервые нарушение эндотелий-зависимой дилатации сосудов (ЭЗВД) при АГ продемонстрировали Konichi M, et al. 1983 [1]. Основным фактором этих расстройств оказывается нарушение баланса эндогенных химических регуляторов, синтезируемых в клетках эндотелия и секретируемых в кровяное русло. В рамках современных представлений коррекция эндотелиальных расстройств является одной из целей антигипертензивной терапии [2]. Ответ эндотелия на увеличение скорости кровотока лежит в основе метода оценки его функции с помощью пробы с поток-зависимой вазодилатацией.

В ряду нарушений, связанных с эндотелиальной дисфункцией (ЭД), существенную роль играет система ангиотензина, благодаря его функциональной сопряженности со многими эндотелиально-сосудистыми регуляторами. Ангиотензин II (АТ II) — мощный вазоконстриктор, одновременно является стимулятором образования свободных радикалов, в частности супероксид-анионов, которые инактивируют оксид азота (NO). АТ II влияет на систему крови: активация макрофагов под его воздействием способствует агрегации тромбоцитов; стимуляция ингибитора I активатора плазминогена непосредственно ведет к формированию ЭД. Во-вторых, повышенная активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), участвуя в деградации брадикинина, приводит к нарушению синтеза эндотелий-продуцируемых факторов вазодилатации, в первую очередь NO — наиболее значимого регулятора эндотелиально-вазальной системы. Брадикинин опосредует большое количество антипролиферативных, антитромботических реакций и, по-видимому, является даже более предпо-

читательным субстратом для АПФ [3]. Поэтому особое место среди антигипертензивных препаратов занимают ингибиторы АПФ (ИАПФ), которые помимо ослабления неблагоприятных воздействий АТ II, способствуют благоприятной активации эндотелиальных клеток брадикинином, что в итоге приводит в действие целый спектр эндотелиальных медиаторов.

Использование ИАПФ, в частности эналаприла, у больных эссенциальной АГ (ЭАГ) улучшает ЭЗВД, контролируемую на фоне ацетилхолиновой пробы [4].

Нивелирование активности АТ II в результате торможения его синтеза ИАПФ эналаприлом или антагонистом АТ₁ рецепторов лозартаном у пациентов с ЭАГ и нарушенной чувствительностью к инсулину, также подтвердило улучшение ЭФ и индекса инсулиновой активности (ИИА) [5]. Блокатор АТ₁ рецепторов ирбесартан, длительно назначаемый пациентам с ЭАГ, приводил к улучшению как ЭЗВД, так и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД). Этот эффект улучшал высвобождение NO из эндотелия и снижал содержание пептида эндотелина-1 в крови [6]. В то же время лечение больных мягкой (МАГ) и умеренной АГ (УАГ) другим ИАПФ рамиприлом увеличивало диаметр плечевой артерии (ДПА), не влияя, однако, на величину ЭНЗВД и активность эндотелина-1 [7]. Эти данные свидетельствуют в целом о положительной роли препаратов, регуляторов активности АТ II, в коррекции ЭД и васкулярной защите. Известно, что ряд других антигипертензивных средств, не связанных с прямым влиянием на активность ангиотензина, также могли корректировать связанные с АГ нарушения ЭФ. Терапия блокатором β_1 -адренорецепторов небивололом, увеличивала ЭЗВД и снижала активность NO-синтазы у пациентов с МАГ и УАГ. В то же время небиволол обладает способностью стимулировать

синтез NO, в отличие от других β_1 -адреноблокаторов [8]. Получены данные о способности антагонистов кальция дигидропиридинового ряда [9,10] и дилтиазема улучшать ЭФ [11].

Препаратами первой линии в лечении АГ считают тиазидовые диуретики, основным антигипертензивным механизмом которых является блокада реабсорбции Na^+ . Существуют данные о возможном влиянии тиазидовых диуретиков на ЭФ: они повышали NO-синтазу в почечных сосудах в экспериментальном исследовании на крысах [12], однако в клинических работах, в частности гидрохлортиазид не оказывал никакого влияния на ЭЗВД ПА у пациентов с АГ [13]. Индапамид, помимо мочегонного эффекта за счет снижения Na^+ в стенке артерий, оказывает прямое вазодилатирующее действие, регулируя поступление Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, а также способствует увеличению синтеза простагландина E_2 в почках и PGI_2 в эндотелии [14]. Существуют данные о повышении биодоступности NO путем подавления его распада на фоне лечения индапамидом [15,16] и об увеличении ЭЗВД на фоне терапии фуросемидом [17]. При этом остается вопрос: является ли изменение ЭФ в ходе терапии диуретиками результатом снижения АД или это происходит из-за прямого их влияния на механизмы высвобождения и метаболизма NO, либо непосредственно на сосудистую реактивность.

В настоящей работе было проведено сравнительное исследование влияния терапии ИАПФ периндоприлом (ПР) и тиазидовым диуретиком гипотиазидом (ГТ) на изменения гемодинамических показателей, ЭФ и активность АПФ у пациентов с МАГ и УАГ.

Материал и методы

В исследование включены 20 мужчин в возрасте от 38 до 62 лет (средний возраст $48,8 \pm 8,4$) с МАГ и УАГ (САД 140-179 мм рт.ст., ДАД 90-114 мм рт.ст.). До включения в исследование пациенты не получали постоянной антигипертензивной терапии, или она была отменена за 2 недели до включения. В исследование не вошли пациенты, имеющие вторичные формы АГ, сахарный диабет (СД), заболевания почек и печени с нарушением их функции, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), требующими дополнительной медикаментозной коррекции.

Пациентам последовательно, с учетом 2-недельного «отмывочного периода» между препаратами, были назначены ИАПФ ПР в дозе 4-8 мг/сут. или ГТ в дозе 25-50 мг/сут. Длительность терапии каждым из препаратов составила 12 недель. После 4 недель терапии каждым из препаратов при недостаточном снижении АД пациен-

там назначали комбинированное лечение ПР + ГТ в выше указанных дозах. Исходно и через 12 недель терапии измерялось систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) по методу Короткова, выполнялись суточное мониторирование АД (СМ АД) и ультразвуковая доплерография ПА.

ЭФ оценивали по изменению ЭЗВД — по реакции на реактивную гиперемию согласно методике, описанной Celestajer DS, et al. 1992 [18]. Для измерения ДПА использовали линейный датчик 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Acusson 128x10». За норму принимали увеличение ДПА в ответ на пробу с реактивной гиперемией на 10% и более по сравнению с исходным.

Для определения активности АПФ в сыворотке крови использовался модифицированный метод Н.В.Комиссаровой с соавт. 1972 [19]. Уровень удельной активности АПФ определялся по гидролизу гиппурил-гистидил-лейцина.

Результаты обработаны согласно правилам вариационной статистики. Достоверность средних величин показателей и их изменений на фоне применявшейся терапии были оценены с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены как $M \pm m$.

Результаты

Изменения АД при лечении пациентов ПР и ГТ. При оценке антигипертензивной эффективности препаратов оказалось, что из 20 пациентов, которым на первом этапе исследования назначалась монотерапия ПР, снижения АД по данным традиционного измерения до 140/90 мм рт.ст. и ниже удалось достичь у 15 больных. 5 пациентам, ввиду недостаточной антигипертензивной эффективности терапии ПР к концу первого месяца от начала приема препарата, был добавлен ГТ. После «отмывочного» периода 15 пациентам, ранее получавшим монотерапию ПР, была назначена монотерапия ГТ. 2 больным этой подгруппы к концу первого месяца от начала приема ГТ, также ввиду недостаточной антигипертензивной эффективности монотерапии, был добавлен ПР. К концу «отмывочного» периода отмечалось неполное восстановление исходных величин АД. Однако различие исходного АД и уровня АД после «отмывочного» периода было несущественным.

Таким образом, по данным традиционного измерения АД удалось достичь его целевого уровня $<140/90$ мм рт.ст. на фоне монотерапии ПР в 75% случаев, а на фоне монотерапии ГТ в 65% случаев. При оценке антигипертензивной эффективности препаратов по данным СМ АД выявлена большая эффективность ПР по сравнению с ГТ в отношении САД и ДАД.

При делении общей группы пациентов на подгруппы с МАГ и УАГ значимых различий в динамике АД на фоне лечения каждым из препаратов не отмечалось, за исключением более

выраженного снижения среднесуточного ДАД на фоне терапии ПР у лиц с МАГ: снижение на 12,4% у больных МАГ vs 9,8% у пациентов с УАГ при СМ АД ($p<0,05$) (рисунок 1). Эти результаты, однако, не совпадают с данными традиционного измерения АД, когда имела место противоположная картина: снижение ДАД на 8,5% у больных МАГ vs 12,8% у лиц с УАГ (различия недостоверны). В целом, при оценке динамики АД по данным традиционного измерения, также отмечалась большая эффективность ПР по сравнению с ГТ. При этом на фоне монотерапии ПР и ГТ более выраженный антигипертензивный эффект имел место у больных УАГ ($p=0,06$).

Изменения ЭФ при лечении ПР или ГТ. Деление общей группы пациентов с АГ на больных с нормальной ($>10\%$) и нарушенной ($<10\%$) ЭФ показало, что исходно до лечения значения ЭФ, выраженные в проценте прироста ДПА в ответ на реактивную гиперемии, составили: «нормальная» — 11,3% и «нарушенная» — 5,9%.

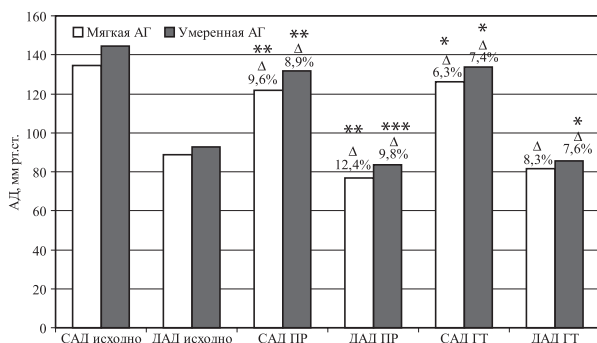
Лечение антигипертензивными препаратами показало, что в группе с нарушенной ЭФ монотерапия ПР увеличила ЭФ на 29% (с 5,9 до 7,6) и при монотерапии ГТ у этих же больных на 78% (с 5,9 до 10,5). В группе пациентов с исходно «нормальной» ЭФ терапия обоими препаратами не вызвала достоверных изменений. Таким образом, независимо от вида терапии она улучшала показатели ЭФ у пациентов с исходным ее нарушением (рисунок 2).

При разделении всей группы больных на подгруппы с МАГ и УАГ достоверных различий в состоянии ЭФ, а именно в показателях ЭЗВД до назначения терапии выявлено не было. Монотерапия ПР вызывала некоторое увеличение ЭЗВД

у больных УАГ (на 10%, недостоверно) и не приводила к значимым изменениям ЭЗВД у пациентов с МАГ. Таким образом, после лечения ПР отмечалось некоторое выравнивание уровней ЭЗВД у больных МАГ и УАГ, хотя в целом до терапии (7,1 и 6,5, соответственно) и после нее (6,9 и 7,2, соответственно), значения ЭЗВД оставались ниже нормы (увеличение ДПА на 10% и $>$) принятой у здоровых людей. Лечение ГТ достоверно увеличивало ЭЗВД на 24% у больных МАГ (с 7,13 до 9,18) и еще более значительно ее повышало на 54% у больных УАГ (с 6,52 до 10,02). Таким образом, значения ЭЗВД после терапии ГТ приближаются к границе нормы ЭФ (рисунок 3).

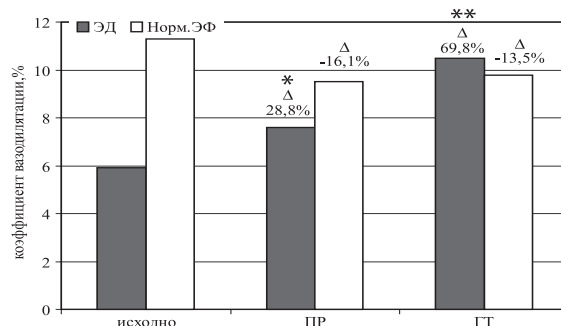
Изменения активности АПФ при лечении пациентов ПР или ГТ. При исходном делении пациентов на подгруппы с высокой и низкой активностью АПФ (50,92 нмоль гис-лей/мин.мл и 25,78 нмоль гис-лей/мин.мл, соответственно) выяснилось, что терапия ПР существенно снижала активность фермента в группе с высокой активностью АПФ до 28,1 нмоль/мин.мл (-43% , $p<0,01$) и практически не влияла на активность АПФ в группе с его исходно низкой активностью (снижение до 21,16 нмоль/мин.мл, недостоверно). Лечение ГТ достоверно не изменяло активность АПФ у пациентов обеих подгрупп исходной активности фермента, хотя зафиксировано снижение его активности на 15% в группе с высокой активностью фермента и на 0,5% в группе с низкой активностью.

После 2-недельного «отмывочного» периода наблюдалось восстановление активности АПФ в группе с исходно высокой активностью; в группе с исходно низкой активностью АПФ это восстановление носит экспрессивный характер, в результате чего активность



Примечание: * — $p<0,05$, ** — $p<0,005$, *** — $p<0,001$; Δ% — степень изменения показателя в %.

Рис. 1 Динамика среднесуточного АД по данным СМ АД на фоне терапии ПР и ГТ.



Примечание: * — $p<0,05$, ** — $p<0,001$; Δ% — степень изменения показателя в %.

Рис. 2 Влияние терапии ПР и ГТ на ЭЗВД в зависимости от ее исходного значения.

АПФ почти вдвое превышает исходную (до терапии ПР). При последующей терапии ГТ активность АПФ сохраняет высокие значения в обеих подгруппах — с исходно высокой или низкой активностью фермента, превышая значения 40 единиц (рисунок 4).

Таким образом, налицо тормозящее влияние АПФ на действие терапии ПР, которое достоверно выражено только у больных с исходно высокой активностью фермента, и незначительное влияние на активность АПФ терапии ГТ.

Обсуждение

Полученные результаты настоящего исследования позволяют констатировать, что, несмотря на определенные различия в исходных (до применения препаратов) значениях САД и ДАД, у пациентов с МАГ и УАГ 3-месячная терапия каждым из препаратов (ПР или ГТ) имела в целом сходные величины снижения АД в каждой подгруппе.

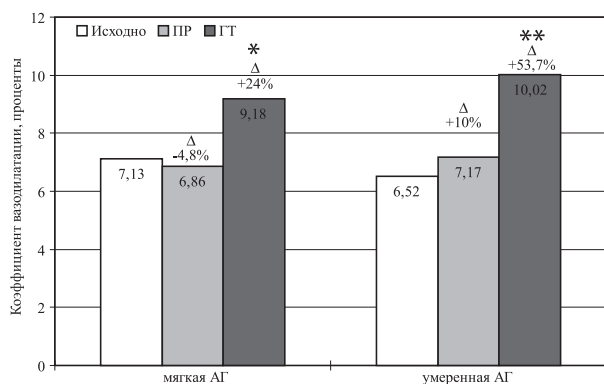
По данным СМ АД изначально САД у пациентов с исходно высокой и низкой активностью АПФ достоверно отличался — $135,9 \pm 8,4$ мм рт.ст. и $145,2 \pm 10,4$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). Исходное ДАД у пациентов тех же подгрупп достоверно не отличалось. Аналогичные различия в исходных уровнях САД и ДАД отмечали и по данным традиционных измерений АД. Однако у пациентов с высокой активностью АПФ снижение САД по данным СМ АД после терапии ПР составило 8,5% ($p < 0,01$), а после терапии ГТ — 2,6% (недостоверно). Уровень АД после «отмывочного» периода не достигал исходных величин, вероятно, вследствие остаточного эффекта изменения активности тканевого АПФ [20], поэтому динамика

АД после терапии ГТ оказалась недостоверной. Монотерапия ПР и ГТ у больных с исходно низкой активностью АПФ оказывала примерно равное влияние на снижение АД — со 145,2 до 121,6 мм рт.ст. ($p < 0,005$), т.е. на 16,2% и, соответственно, со 145,2 до 125 мм рт.ст. или на 13,7% ($p < 0,01$) (таблица 1).

Таким образом, эффективность лечения связана с уровнем исходной активности АПФ у пациента и не зависит от вида антигипертензивной терапии ПР или ГТ. Ранее у пациентов с МАГ и УАГ и инсулинорезистентностью (ИР) было установлено, что уровень активности АПФ коррелирует с ИР, а терапия моксонидином или эналаприлом имеет различную эффективность у больных с исходно разной активностью фермента [20,21].

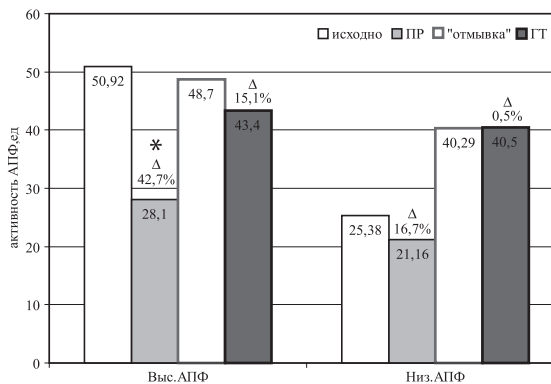
При делении больных на подгруппы с высоким и низким уровнем ЭФ выяснилось, что монотерапия ПР положительно влияла на значения ЭЗВД в группе с исходно низкой ЭФ и мало влияла на этот показатель в группе с исходно высокой ЭФ. Монотерапия ГТ еще более улучшала уровень ЭЗВД, приближая его к показателям здоровых людей. Эффект ГТ в отношении коррекции ЭФ был особенно значителен при отдельном рассмотрении групп больных МАГ и УАГ: прирост ЭФ составлял +24% и +53,7% соответственно. Таким образом, лечение антигипертензивными препаратами (ПР и ГТ) существенно влияет на коррекцию ЭФ, повышая ее до величин «нормы».

Прослеживается определенная корреляция между изменениями ЭФ, обусловленными терапией и содержанием АПФ в сыворотке крови пациентов. У больных с высокой активностью АПФ применение ПР и ГТ



Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$; $\Delta\%$ — степень изменения показателя в %.

Рис. 3 Влияние терапии ПР или ГТ на ЭЗВД у больных МАГ и УАГ.



Примечание: * — $p < 0,001$; $\Delta\%$ — степень изменения показателя в %.

Рис. 4 Динамика активности АПФ на фоне монотерапии ПР и ГТ в зависимости от исходной активности АПФ.

Таблица 1

Динамика САД и ДАД по данным СМАД в зависимости от исходной активности АПФ

	САД исходно	ДАД исходно	САД ПР	ДАД ПР	САД ГТ	ДАД ГТ
Группа в целом	140,5±9,9	91±6,1	125,5±7,8	79,73±6,5	132,2±14	83,9±10,1
Выс. АПФ	135,9±8,4	90,9±3,6	124,4±9	80,7±5,6	133,1±13,4	86,9±8,1
Низ. АПФ	145,2±10,4	92,6±7,6	121,6±5,2	76±8,4	125,3±14,2	78,3±12,2

Таблица 2

Динамика ЭФ в зависимости от исходной активности АПФ на фоне терапии ПР и ГТ

	Коэффициент вазодилатации исходно	Коэффициент вазодилатации, ПР	Δ %	Коэффициент вазодилатации, ГТ	Δ %
Вся группа	6,8±2,7	7,1±2,2	4,4%	9,5±3,7	39,7%
АПФ, выс. активность	6,85±1,7	7,29±2,3	6%	8,18±2,6	19,4%
АПФ, низ. активность	6,38±3,6	7,28±2,9	14,1%	10,68±5,2	67,3%

Примечание: Δ % - степень изменения показателя в %.

увеличивало ЭЗВД на 6,0% и 19,4%, соответственно (недостаточно). Однако у больных с исходно низкой активностью АПФ прирост ЭЗВД после терапии ПР составляет 14,1% (недостаточно) и более значительный — 67,3% ($p<0,05$) после применения ГТ (таблица 2).

Информация последних лет анализирует представления о биохимических механизмах нарушения ЭФ, постулируя роль эндотелия как предиктора и маркера кардиоваскулярных нарушений различного генеза [3,22–24]. В этом перечне последовательно просматриваются изменения системы NO и сопряженных с ней пептидов — эндотелина-1, АТ II и фактора фон Виллебранда [25]. Эксперименты, выполненные на культуре сосудистых клеток, показали, что АТ II является стимулятором образования свободных радикалов, которые, инактивируя синтез NO, ведут к нарушению NO-опосредуемой сосудистой вазодилатации [26].

Современная терапия предлагает воздействовать на различные звенья этого комплекса патологических, химических процессов в эндovasкулярной системе через использование ИАПФ [7,27], антагонистов АТ₁ [6,28,29]. Однако, поскольку конечной причиной ЭД оказывается окислительный стресс, коррекция таких нарушений может предполагать назначение препаратов достаточно широкого профиля. В этом списке могут оказаться вещества, фармакологическая активность которых непосредственно связана с нивелированием действия ангиотензиновой системы, так и препараты

иного фармакологического механизма: β-адреноблокаторы — небиволол и карведилол, или тиазидный диуретик — гипотиазид.

Приведенный выше анализ результатов предлагает дифференцированный подход к больным МАГ и УАГ в соответствии с функциональной, обусловленной уровнем эндотелиальной функции, и исходной активностью АПФ. Эти показатели, исследуемые до назначения систематической антигипертензивной терапии, отражают индивидуальную специфику пациента и, соответственно, могут служить основой для использования соответствующей этому показателю терапии.

Выводы

Антигипертензивное действие ПР и ГТ сопряжено с коррекцией ЭЗВД. Эта коррекция была более выраженной на фоне монотерапии ГТ, особенно у больных с исходно низкой активностью АПФ.

Для ПР механизм коррекции ЭЗВД связан непосредственно с торможением активности АПФ (вследствие чего увеличивается и показатель ЭЗВД), а для ГТ с иным механизмом, однако, также приводящим к увеличению ЭЗВД.

Антигипертензивная эффективность ПР и ГТ связана с уровнем исходной активности АПФ. Применение обоих препаратов для коррекции АД является равно оправданным у пациентов с низкой активностью АПФ, тогда как применение ПР оказывается более предпочтительным для больных с исходно высокой активностью фермента.

Литература

1. Konishi M, Su C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries. *Hypertension* 1983; 5: 881-6.
2. Santoso T. Improvement of endothelial dysfunction as a surrogate endpoint in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(3): 227-9.
3. О.А.Гомазков. Пептиды в кардиологии. Москва «Материк альфа» 2000.
4. On YK, Kim CH, Oh BH, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25(3): 365-71.
5. Tezcan H, Yavuz D, Toprak A, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and insulin sensitivity in hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4(2): 119-23.
6. Bragulat E, Larrousse M, Coca A, de la Sierra A. Effect of long-term irbesartan treatment on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Br J Biomed Sci* 2003; 60(4): 191-6.
7. Соболева Г.Н., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н. и др. Вазопротекция при гипертонической болезни: влияние рамиприла на функциональное состояние плечевой артерии. *Кардиология* 1998; 6: 44-7.
8. Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертонией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003; 81(7): 51-5.
9. Berkels R, Roesen R, Bartels H, et al. Nisoldipine increases the bioavailability of endothelial NO. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol* 2000; 364(2): 110-6.
10. Luscher TF, Barton M. Biology of endothelium. *Clin Cardiol* 1997; 20(11 Suppl 2): 3-10.
11. Ding Y, Vaziri ND. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil Up-Regulate Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 606-9.
12. Ohlstein EN, Brooks DP, Feurstein GZ, Ruffolo RR. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55(5): 244-51.
13. Muesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 575-80.
14. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med* 1988; 84(Suppl. 1B): 10-4.
15. Junquero DC, Schini VB, Vanhoutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral artery. *Am Heart J* 1991; 122(4 Pt 2): 1204-9.
16. Schini VB, Dewey J, Vanhoutte PM. Related effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am J Cardiol* 1990; 65(17): H6-10.
17. Muhlen BV, Millgard J, Lind L. Effects of digoxin, furosemide, enalaprilat and metoprolol on endothelial function in young normotensive subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28(5-6): 381-5.
18. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
19. Комиссарова Н.В., Симс В-Э., Гомазков О.А. Вещество P ингибирует активность ангиотензин-конвертирующего фермента в сыворотке крови человека. *Бюлл эксперим биол мед* 1982; 6: 3-5.
20. Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Е.А. и др. Значение исходного уровня активности ангиотензин-превращающего фермента у больных с метаболическим синдромом при назначении ингибиторов АПФ и агонистов имидазолиновых рецепторов. *РКЖ* 2001; 1: 53-7.
21. Бритов А.Н., Апарина Т.В., Небиеридзе Д.В., Гомазков О.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении метаболического синдрома. *Вопр мед хим* 2000; 5: 509-10.
22. Berkenboom G. Vascular endothelium: target organ of cardiovascular pathologies. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1999; 48(9-10): 643-6.
23. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90(10C): 40L-8.
24. Galle J, Quaschnig T, Seibold S, Wanner C. Endothelial dysfunction and inflammation: what is the link? *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S45-9.
25. Hlubocka Z, Umnerova V, Heller S, et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002; 16(8): 557-62.
26. Wattanapitayakul SK, Weinstein DM, Holycross BJ, Bauer JA. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders. *FASEB J* 2000; 14(2): 271-8.
27. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Severity of hypertension affects improved resistance artery endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39(5): 668-76.
28. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Кардиология* 2002; 42(3): 35-9.
29. Klingbeil AU, John S, Schneider MP, et al. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(2): 123-8.

Поступила 07/10-2004

Роль нарушений почечной гемодинамики на ранних стадиях артериальной гипертензии у молодых больных

И.Г. Фомина, Е.Н. Гаврилова, Т.А. Дьякова, Н.Е. Гайдамакина

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

Renal hemodynamics disturbances in early stages of arterial hypertension in young patients

I.G. Fomina, E.N. Gavrilova, T.A. Dyakova, N.E. Gaidamakina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное заболевание во всем мире и встречается в общей популяции у 15-20% людей. Несмотря на то, что чаще АГ диагностируется после 50 лет, в последнее время участились случаи возникновения заболевания в молодом и подростковом возрастах.

Цель. Выявить первые признаки поражения почек у молодых больных до 35 лет в период развития АГ.

Материал и методы. Обследованы 42 мужчины с АГ I-III степеней в возрасте от 15 до 35 лет (средний возраст $21,7 \pm 5,6$). Длительность АГ колебалась в пределах от 1 до 7 лет (средняя продолжительность $3,6 \pm 3,0$). Средний уровень систолического артериального давления (САД) составил $149,35 \pm 9,03$ мм рт. ст., диастолического (ДАД) — $93,48 \pm 5,32$ мм рт. ст. Все больные прошли общеклиническое обследование, а также динамическую ангиосцинтиграфию почек с Tc99m ДТПА (диэтилен-триамин-пентауксусная кислота) и офтальмоскопию.

Результаты. При динамической ангиосцинтиграфии почек у 98% ($n=41$) больных обнаружены различные нарушения со стороны почечной гемодинамики. У подавляющего большинства 94% ($n=39$) наблюдалось снижение почечного кровотока. При офтальмоскопии у 52% ($n=22$) была выявлена начальная стадия гипертонической ангиопатии сетчатки. У больных с гипертонической ангиопатией сетчатки на 17% чаще снижается почечный кровоток II-III степеней; в 50% случаев без и в 77% при наличии гипертонической ангиопатии сетчатки соответственно. Таким образом, при сосудистых изменениях на глазном дне выявлены более тяжелые нарушения почечной гемодинамики.

Заключение. У молодых больных в возрасте < 35 лет в период развития АГ возникает ремоделирование сосудов при непродолжительном анамнезе повышения АД в течение от 1 до 7 лет. Это создает предпосылки к необходимости раннего назначения антигипертензивной терапии преимущественно ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.

Ключевые слова: артериальная гипертония, молодые больные, почечная гемодинамика.

Arterial hypertension (AH) is the most prevalent disease worldwide, with general population prevalence of 15-20%. Despite being typically diagnosed after the age of 50, recently AH becomes more prevalent in adolescents and young adults.

Aim. To identify the first clinical signs of renal pathology in young patients (under 35) with initial stages of AH.

Material and methods. Forty-two men with Stage I-III AH, aged 15-35 (mean age 21.7 ± 5.6 years), were examined. AH duration varied from 1 to 7 years (3.6 ± 3.0). Mean systolic blood pressure (BP) level was 149.35 ± 9.03 mm Hg, diastolic BP — 93.48 ± 5.32 mm Hg. In all participants, general clinical examination, renal dynamic angioscintigraphy with DTPA-Tc99m, and ophtalmoscopy were performed.

Results. Renal dynamic angioscintigraphy with DTPA-Tc99m revealed various renal hemodynamics abnormalities in 98% of the patients ($n=41$). In most individuals (94%; $n=39$), renal blood flow was reduced. Ophtalmoscopy revealed initial stages of hypertensive retinopathy in 22 patients (52%). Participants with hypertensive retinopathy experienced decrease in renal blood flow of Stage II-III more often, by 17%: the decline was registered in 77% and 50% of the patients with or without hypertensive retinopathy, respectively. Therefore, retinopathy was associated with more severe abnormalities of renal hemodynamics.

Conclusion. In early AH stages, young patients, aged under 35, experience vascular remodeling even with high BP anamnesis as short as 1-7 years. There is a need for early administration of antihypertensive therapy, especially ACE inhibitors.

Key words: Arterial hypertension, young patients, renal hemodynamics.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием во всем мире и встречается в общей популяции у 15-20% людей [10,11], являясь ведущим фактором риска (ФР) сердечно-сосудистой смертности [1,2]. Среди взрослого населения эссенциальная АГ (ЭАГ) встречается у 20-30% мужчин и 15-45% женщин, причем ее частота увеличивается с возрастом — от 20% у людей > 60 лет до 30% у лиц > 70 лет [3]. Широкая распространенность АГ определяет ее социальную значимость как важнейшего фактора высоких инвалидизации и смертности [8,13].

Сегодня первоочередными задачами медицины являются не только контроль за уровнем артериального давления (АД) и достижение его целевых значений, но и ранняя диагностика самого заболевания. Несмотря на то, что чаще АГ диагностируется после 50 лет, в последнее время участились случаи возникновения заболевания в молодом и даже подростковом возрастах [4,6,14]. Когда и как быстро возникают поражения органов мишеней (ПОМ) при АГ у пациентов молодого возраста остается практически неизученной проблемой. В связи с этим было проведено исследование, целью которого явилось выявление первых признаков поражения почек у молодых больных < 35 лет в период развития АГ.

Материал и методы

Обследованы 42 мужчины в возрасте от 15 до 35 лет (средний возраст $21,7 \pm 5,6$) с АГ I-II степеней. Длительность АГ колебалась в пределах от 1 до 7 лет (средняя продолжительность $3,6 \pm 3,0$). Средний уровень систолического АД (САД) составил $149,35 \pm 9,03$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) $93,48 \pm 5,32$ мм рт.ст. Верификация диагноза ЭАГ проводилась по данным суточного мониторинга АД (СМАД) в соответствии с методическими рекомендациями №96/234, утвержденными Министерством Здравоохранения РФ (1996) и результатам тредмил-теста, выявившего гипертонический тип реакции АД на нагрузку. Критериями исключения считали симптоматические АГ, в т.ч. наличие анамнестических данных о хронических заболеваниях почек и мочевыводящих путей, сахарного диабета (СД).

Общеклиническое обследование больных включало в себя анамнестический опрос, физикальное обследование. Наряду с клиническими анализами крови и мочи всем больным выполнены электрокардиография (ЭКГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.

АД измеряли непрямой метод Короткова после 15-минутного отдыха в положении сидя; учитывали средние значения двух последовательных измерений, проводимых с 3-минутным интервалом. При оценке АГ анализировали результаты измерений АД, проводимых в течение нескольких дней. Критериями АГ служили сред-

нее значение САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. до приема антигипертензивных препаратов.

Антропометрическое обследование предусматривало определение роста, массы тела (МТ), с последующим вычислением индекса МТ — ИМТ (индекс Кетле). Определялись общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), и показатели углеводного обмена с проведением теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

Все больные были осмотрены окулистом для определения стадии гипертонической ретинопатии в соответствии с классификацией Краснова М.Л. (1948).

Динамическая ангиосцинтиграфия почек с внутривенным введением Tc^{99m} ДТПА (диэтилен-триамин-пентауксусная кислота) по болюсной технике и записью задней проекции выполнялась в положении больного сидя с использованием гамма-камеры.

Результаты

В обследованной группе у 52% (n=22) пациентов семейный анамнез был отягощен по гипертонической болезни (ГБ) со стороны матери и у 40% (n=17) — со стороны отца. Оба родителя страдали ГБ у 19% (n=8) молодых людей.

При динамической ангиосцинтиграфии почек у 98% (n=41) больных обнаружены различные нарушения почечной гемодинамики. У подавляющего большинства 94% (n=39) наблюдалось снижение почечного кровотока; выраженное снижение почечного кровотока до II-III ст., — < 420 мл/мин при норме 690 ± 60 мл/мин, было обнаружено у 69% (n=29) обследованных пациентов. Уровень его снижения коррелировал с длительностью АГ ($r=0,95$; $p<0,05$) и степенью повышения АД: максимальными значениями САД ($r=0,99$; $p<0,05$), так и ДАД ($r=0,99$; $p<0,05$). Наблюдалась четкая положительная корреляция между почечным кровотоком и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r=0,98$; $p<0,05$). Однако обращало на себя внимание, что, несмотря на выраженное замедление почечного кровотока, СКФ во многих случаях оставалась в пределах нормы. Снижение СКФ < 45 мл/мин впервые наблюдалось у 8 (19%) больных, при этом почечный кровоток у 6 (14%) из них был снижен более чем в 3 раза — < 200 мл/мин, при норме 690 ± 60 мл/мин.

При офтальмоскопии у 22 (52%) пациентов была выявлена начальная стадия гипертонической ангиопатии сетчатки. При анализе частоты распространения различной степени поражения почек у пациентов с диагностированными изменениями сосудов глазного дна. Обнаружено, что у больных с гипертонической ангиопатией сетчатки на 17% чаще

формируется снижения почечного кровотока II-III ст.: в 50% случаев без и в 77% при наличии гипертонической ангиопатии сетчатки, соответственно (рисунок 1). Таким образом, при сосудистых изменениях на глазном дне имели место более тяжелые нарушения почечной гемодинамики.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило значительные изменения кровоснабжения почек и глазного дна у больных АГ в молодом возрасте и с непродолжительным анамнезом АГ (~ $3,6 \pm 3,0$ года). Снижение почечного кровотока расценивают как следствие спазма приносящих артериол, повышения резистентности и ремоделирования сосудов при АГ. Однако, короткий анамнез заболевания и молодой возраст пациентов ставят под сомнение такую последовательность патологических процессов. Существует вероятность, что спазм приносящих артериол возникает первично и может быть результатом наследственной предрасположенности. Ее реализация происходит за счет огромного количества механизмов и во многом может зависеть от влияния внешних факторов.

Одним из таких механизмов, возможно, является врожденное нарушение регуляции со стороны симпатического отдела вегетативной нервной системы (СО ВНС). Исследования на близнецах показали, что 50% плазменного уровня катехоламинов определяется генетической предрасположенностью [23]. У нормотензивных подростков с отягощенной наследственностью по ГБ показатели спилловера (Spillover rate) норадреналина (скорость высвобождения) выше [9], а парасимпатический компонент снижен по сравнению с молодыми людьми, у которых родители не страдали АГ [20]. Гиперактивация СО ВНС вызывает многочисленные эффекты на уровне почки, включая регуляцию высвобождения ренина, а также рост почечного сосудистого сопротивления [16]. За счет прямых трофических и опосредованных влияний гипертонии происходит структурное ремоделирование с утолщением стенки и относительным уменьшением внутреннего диаметра сосуда, а также нарушение вазодилатации с склонностью к вазоконстрикторным реакциям [7,12,17,22], что сопровождается эндотелиальной дисфункцией (ЭД).

В свою очередь ЭД является не только следствием патологических влияний при гиперактивации СО ВНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, но и может быть первично возникающим нарушением при АГ. Например, существуют данные о том, что специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15-20 мм рт.ст., поскольку врожденный дефект этого гена может вызвать первичную недостаточность фермента, нарушение дилатации сосудов и формирование АГ [11].

ЭАГ — полигенное заболевание, что в настоящее время подтверждается большим количеством доказательств наследственной предрасположенности к ней. Интересные данные были получены Le Noble JIM, et al. 1990 [15] при исследовании спонтанно гипертензивных крыс. Они обнаружили, что увеличение отношения медиа/диаметр в мезентериальных артериолах происходит уже на 4 неделе жизни животных, т.е. на догипертензивной стадии [21]. В другом исследовании Nurrelund H, et al. 1994 [19] выявили утолщение приносящих артериол почек в догипертензивном возрасте у спонтанно гипертензивных крыс. На 7 неделе жизни не было корреляции между диаметром афферентной артериолы и АД, но уже в этом возрасте почечный кровоток был снижен, а степень его снижения коррелировала с АД, измеренным на 23 неделе. Исследователи пришли к выводу, что 1 или более генетических факторов определяют диаметр почечных приносящих артериол и за счет этого влияют на уровень АД.

Похожие результаты были получены при обследовании пациентов с «пограничными» формами АГ, которые показали уменьшение количества капилляров в микроциркуляторном русле дермы, такое же, как при длительном существовании АГ, причем ухудшение дилатационной способности и «урегание» сосудов ассоциировались с семейной предрасположенностью к ЭАГ [5,18].

В связи с тем, что у 52% пациентов отягощен анамнез по ГБ со стороны матери и у 40% со стороны отца, а у 19% молодых людей оба родителя страдали ГБ. У большинства больных имелась наследственная предрасположенность к развитию АГ; это увеличивало вероятность наличия врожденного дефекта регуляции тонуса сосудов, в т.ч. почечных.

Учитывая данные многочисленных исследований, можно сделать вывод о том, что больные изначально имели генетически детерминированное нарушение регуляции сосудистого тонуса, что привело к запуску патологических механизмов, ремоделированию с развитием ЭД в период формирования АГ у мужчин в возрасте < 35 лет. Повышение АД, в свою очередь, усилило спазм приносящих артериол почек, что на определенном этапе вызвало снижение почечного кровотока, а затем и уменьшение СКФ; этим можно объяснить сниженный почечный кровоток до II-III ст. у 85% молодых людей с АГ по данным настоящего исследования.

Подобная гипотеза не противоречит раннему формированию у 52% больных гипертонической ангиопатии сетчатки на фоне непродолжительного анамнеза заболевания и в большинстве случаев эпизодических повышений АД. Развитие гипертонической ангиопатии сетчатки сочетается с более тяжелыми нарушениями почечной гемодинамики.

Становится правомочным вывод о том, что ремоделирование сосудов возникает достаточно рано, при непродолжительном анамнезе повышения АД в течение от 1 до 7 лет. Повидимому, в этот период ремоделирование происходит даже при нестабильном и умеренном повышении АД до $149,35 \pm 9,03/93,48 \pm 5,32$ мм рт.ст., создавая предпосылки к раннему назначению антигипертензивной терапии, предпочтительно ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

Выполненная работа подтверждает мнение о том, что у молодых больных уже на этапе становления АГ происходит активация РААС. Об этом свидетельствует сохранение в большинстве случаев СКФ в пределах нормы, несмотря на снижение почечного кровотока почти в 3 раза. Объясняется это РААС-зависимым спаз-



Рис. 1 Сравнение степени изменения почечного кровотока в группе больных без гипертонической ангиопатии сетчатки и в группе с гипертонической ангиопатией сетчатки I ст. по данным динамической ангиофлюоросцинтиграфии.

мом эфферентной артериолы. Однако обнаруженное падение СКФ < 45 мл/мин у 8 (19%) пациентов, вероятно, свидетельствует о срыве и этого компенсаторного механизма, т.к. это происходило только при почечном кровотоке, сниженном более чем в 3 раза (< 200 мл/мин, при норме 690 ± 60 мл/мин).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о серьезных нарушениях со стороны почечной гемодинамики уже на ранних стадиях АГ у молодых мужчин в возрасте до 35 лет. Особенно опасно то, что в этой группе ЭАГ в большинстве случаев представлена транзиторными формами и I-II ст. повышения АД, которые в начале заболевания могут не иметь клинического проявления и во многих случаях оставаться нераспознанными вовремя. Выполненное исследование показало необходимость особого внимания к популяции молодых больных, чтобы направить усилия на предотвращение развития ГБ и ПОМ на тех этапах, когда это еще возможно.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10.
2. Оганов Р.Г. Проблема контроля артериальной гипертонии среди населения. Кардиология 1994; 3: 80-3.
3. Лазебник Л.Б., Милюкова О.М., Комисаренко И.А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Межведомственный научный совет по геронтологии и гериатрии РАМН и МЗ РФ. Москва 2001; 56.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертонии. Артер гиперт 2003; 9(3): 81-8.
5. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. Hypertension 1999; 34: 655-8.
6. Bao W, Threestfoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension pre-dicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart study. Am J Hypertens 1995; 8: 657-65.
7. Baumbach GL, Heistad DD. Adaptive changes in cerebral blood vessels during chronic hypertension. J Hypertns 1991; 9: 987-91.
8. Esler M. Sympathetic activity in experimental and human hypertension. In Mancia G. edc. Handbook of Hypertension, Vol 17. Amsterdam, Elsevier 1997; 628-73.

9. Ferrier C, Cox H, Elser M. Elevated total body Noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clin Sci* 1993; 84: 225-30.
10. James CD, Baker PT. Human population biology and hypertension. In: *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management* (eds Laragh S.H., Brenner B.H.). New York: Raven Press 1990; 137-45.
11. Hamet P, Pausova Z, Trenllay J, Deng AY. Hypertension as a genetic disease. In: *Manual of hypertension* (eds. Mancia G.) London: Churchill Living Stone 2002; 50-75.
12. Hart M, Heistad D, Brody M. Effect of chronic hypertension and sympathetic denervation on wall/lumen ratio of cerebral vessels. *Hypertension* 1980; 2: 419-28.
13. Julius S. Changing role of the autonomic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: S59-65.
14. Kotchen JM, Kotchen TA, Guthrie GP, et al. Correlates of adolescent blood pressure at five-year follow-up. *Hypertension* 1980; 2: 124-9.
15. Le Noble JLML, Tangelder GJ, Slaaf DW, et al. A functional morphometric study of the cremaster muscle microcirculation in young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1990; 8: 741-8.
16. Mancia G, Bjorn Folkov Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1553-65.
17. Mangoni AA, Mircoli L, Gianattasio C, et al. Effect of sympatectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 1997; 30: 1085-8.
18. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99: 1873-9.
19. Norrelund H, Christensen KL, Samani NJ, et al. Early narrowed afferent arteriole is a contributor to the development of hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 301-8.
20. Piccirilo G, Viola E, Nocco M, et al. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure variability in normotensive offspring of hypertensive subjects. *Lab Clin Med* 2000; 135: 145-52.
21. Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, et al. Vascular structural and functional alterations before and after the development of hypertension in SHR. *Am J Hypertens* 1994; 7: 193-200.
22. Squire IB, Reid JL. Interactions between the renin angiotensin system and autonomic nervous system. In Robertson JLS. *The Renin Angiotensin System*. London: Gower 1993.
23. Williams PD, Puddey IB, Beilin LJ. Genetic influence on plasma catecholamines in human twins. *J Clin Endocrinol metabolism* 1993; 84: 225-30.

Поступила 03/02-2004

Артериальная гипертензия с угрозой развития мозгового инсульта: клинические особенности, суточные профили артериального давления и терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II

В.Б. Симоненко^{1,2}, А.Я. Фисун^{1,2}, Е.А. Широков¹, В.Ф. Жуков¹, В.А. Игонин²,
И.С. Денищук^{1,2}, А.В. Куроедов¹, Ю.В. Овчинников^{1,2}, М.В. Брижань²

¹Второй Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка, ²Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ. Москва, Россия

Arterial hypertension with stroke risk: clinical features, circadian blood pressure profiles, angiotensin II antagonist treatment

V.B. Simonenko^{1,2}, A.Ya. Fisun^{1,2}, E.A. Shirokov¹, V.F. Zhukov¹, V.A. Igonin², I.S. Denishchuk^{1,2},
A.V. Kuroedov¹, Yu.V. Ovchinnikov^{1,2}, M.V. Brizhan²

¹P.V. Mandryka Second Central Military Clinical Hospital, ²State Institute for Continuous Medical Education, Ministry of Education of the Russian Federation. Moscow, Russia.

Цель. Уточнить клинические особенности артериальной гипертензии (АГ) у больных, которые в ближайшие сроки наблюдения (≤ 12 месяцев) перенесли мозговой инсульт (МИ).

Материал и методы. Проведено сравнение частоты выявления отдельных факторов риска (ФР), пораженных органов-мишеней и наличия ассоциированных заболеваний в двух группах больных: I – 500 больных АГ, не переносивших МИ, средний возраст $64,8 \pm 6,2$ лет; II – 467 больных АГ, перенесших МИ, средний возраст $66,2 \pm 4,3$ лет. Использованы следующие методы: суточное мониторирование артериального давления, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография.

Результаты. В ближайшие сроки перед развитием МИ у больных можно выделить «синдром неблагоприятного прогноза», который включает ряд клинико-инструментальных симптомов, отражающих «напряженность» воздействия ФР и «агрессивность» сердечно-сосудистого ремоделирования. У больных АГ угрожаемой развитием МИ отмечено перераспределение суточных профилей АД в пользу non-dippers, over-dippers и night-peakers.

Заключение. Длительная антигипертензивная терапия эпросартаном у больных АГ, неосложненной и осложненной ранее МИ, позволяет добиваться многоцелевых эффектов – достижения целевых уровней АД и нормализации суточных профилей АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мозговой инсульт, суточное мониторирование АД, эпросартан.

Aim. To investigate arterial hypertension (AH) clinical features in patients who suffered stroke (S) in previous 12 months.

Material and methods. Prevalence of various risk factors (RF), target organ damage and associated pathology, was compared in two groups: Group I – 500 S-free AH patients, mean age 64.8 ± 6.2 years; Group II – 467 AH patients with S, mean age 66.2 ± 4.3 years. 24-hour blood pressure monitoring, brachiocephalic artery duplex scanning, and echocardiography were performed in all participants.

Results. In pre-S period, a syndrome of “poor prognosis” could be identified, that included some clinical and instrumental symptoms of aggressive RF influence and cardiovascular remodeling. In AH patients with high S risk, circadian BP profiles were disturbed, with increased prevalence of non-dippers, over-dippers, and night-peakers.

Conclusion. Long-term antihypertensive therapy with eprosartan in AH patients with or without S, demonstrated multiple beneficial effects: target BP level achievement, and circadian BP profile normalization.

Key words: Arterial hypertension, stroke, 24-hour blood pressure monitoring, eprosartan.

Артериальная гипертония (АГ) является ведущей причиной сердечно-сосудистых расстройств, определяет структуру общей заболеваемости и смертности населения как в России, так и в большинстве других стран [2,7,13,14,20,25]. Лидирующие позиции при этом принадлежат наиболее грозному осложнению АГ — мозговому инсульту (МИ) [1,3,4,6,8,18].

Несмотря на несомненные успехи в диагностике, стратификации риска, лечении и профилактике АГ, определении основных механизмов ее формирования, патогенеза развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), создании новых классов эффективных антигипертензивных препаратов, выработке подходов к немедикаментозной и медикаментозной коррекции повышенного артериального давления (АД), практические врачи не всегда правильно определяют категорию больных АГ, наиболее угрожаемую по развитию ССО. В большинстве наблюдений для достижения целевых уровней АД в этой группе больных зачастую назначаются препараты, которые приводят лишь к «косметической» коррекции повышенного АД, а органо-протективные эффекты при лечении АГ не достигаются. При установлении объема лечебных вмешательств у больных АГ зачастую не учитываются особенности ее течения, которые подразумевают различные варианты суточного профиля АД (СПАД); последний оценивается у больных по результатам суточного мониторирования АД (СМАД).

Отечественные и зарубежные публикации последних лет по этой проблеме сводятся, в основном, к анализу результатов применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, кальциевых антагонистов и β -адреноблокаторов [10,19,23]. Другие классы антигипертензивных препаратов, в частности антагонисты рецепторов к ангиотензину II, в этой связи упоминаются значительно реже, несмотря на то, что их возможности представляются весьма перспективными, т.к. большинство эффектов, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы, и в т.ч. сосудов головного мозга, находит свою реализацию через стимуляцию ангиотензиновых рецепторов; поэтому их блокада представляется важной и необходимой при лечении АГ и профилактике ее осложнений [11,15,16,21,22].

Дискутабельными остаются вопросы лечения АГ у отдельных категорий пациентов. Это

касается, прежде всего, антигипертензивной терапии у пожилых больных с хроническими формами сосудистой патологии мозга, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и у больных, перенесших мозговой инсульт (МИ) [5,12].

Своевременное и адекватное решение этих вопросов позволит предотвратить развитие тяжелейших сосудистых церебральных осложнений АГ.

Цель исследования — изучение клинических особенностей, СП АД и эффектов длительного приема антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных АГ до и после развития МИ.

Материал и методы

Настоящее исследование состояло из трех этапов. В рамках первого этапа изучались клинические особенности АГ у 500 больных в возрасте 37–78 лет (средний возраст $64,8 \pm 6,2$), течение которой ранее не осложнялось МИ (I группа) и клинических особенностей АГ у 467 больных в возрасте 44–76 лет (средний возраст $66,2 \pm 4,3$), течение которой осложнялось МИ (II группа). Средняя длительность наблюдения за больными в I группе составила $5,5 \pm 1,3$ лет, во II — $4,7 \pm 1,7$ лет. В обеих группах отсутствовали больные с вторичными (симптоматическими) формами АГ; ее наличие исключалось по результатам реализованной поэтапной схемы обследования больных АГ в условиях специализированных кардиологических отделений [9,17].

У всех больных, наблюдавшихся в рамках первого этапа исследования, были детально проанализированы характер и длительность течения АГ, частота диагностики различных ее степеней по результатам измерения АД по стандартной методике во время визита к врачу (степени АГ были классифицированы в соответствии с рекомендациями ВОЗ—МОАГ—ДАГ 1) [9], эффективность проводимого лечения.

В рамках второго этапа исследования изучались показатели СМАД и СПАД у 112 больных высокого и очень высокого риска АГ, неосложненной МИ, и у 72 больных очень высокого риска АГ, осложненной неинвазивным МИ из тех групп, которые были определены на первом этапе. У больных АГ, осложненной МИ, СМАД выполнялось как минимум дважды — в течение 12 месяцев до его развития и в течение 12 месяцев после его возникновения.

У всех больных АГ и 30 мужчин с нормальным уровнем АД из контрольной группы (средний возраст — $36,2 \pm 3,1$ лет), при оценке результатов СМАД анализировались колебания среднесуточного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС), среднесуточные индексы времени (ИВ), индексы площади (ИП), суточные индексы (СИ), вариабельность (Var) и СПАД — *dippers*, *over-dippers*, *non-dippers* и *night-peakers*. Все пациенты, которые были включены во второй этап исследования, за две недели до его начала прекращали прием ранее назначенных антигипертензивных препаратов.

Третий этап исследования был посвящен изучению влияния длительной терапии — до 18 месяцев эпросартаном (Теветен®, Солвей Фарма, Германия) на показатели СМАД и СПАД у 40 больных высокого и очень высокого риска АГ, неосложненной МИ, и 42 больных очень высокого риска АГ, осложненной неинвалидирующим МИ. В группы больных с очень высоким риском не были включены пациенты с другими ассоциированными заболеваниями, которые бы принимали иные препараты, влияющие на АД.

Результаты обследования больных АГ в рамках третьего этапа исследования оценивались до начала приема эпросартана мезилата, через 4 и 12 недель, 6, 12 и 18 месяцев.

Результаты и обсуждение

Анализ оценки категорий риска и основных факторов, которые определяют их стратификацию, у больных АГ, как осложненной, так неосложненной МИ, показал, что основными клиническими признаками, которые указывают на возможное развитие МИ при АГ, являются: нахождение больного в категории высокого и очень высокого риска; наличие у больных АГ II-III степени, а также появление изолированной систолической АГ (ИСАГ); кризовое течение АГ; сочетания факторов риска (ФР) — возраста, курения, повышения общего холестерина (ОХС), избыточной массы тела (МТ) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ); формирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), сопряженной, прежде всего, с ишемической болезнью сердца (ИБС); сопутствующие сосудистые заболевания, гипертоническая ретинопатия и сахарный диабет (СД); отсутствие эффективного и регулярного антигипертензивного лечения.

В ближайшие годы перед развитием МИ 76% больных АГ уже находились в категории высокого и очень высокого риска; только в 23% случаев отмечена АГ I степени. Частота распространения ИСАГ у этих больных составила 21% при высоком и 24% при очень высоком риске, что в 4 раза больше, чем у больных АГ, ранее не осложнявшейся МИ.

Кризовое течение АГ накануне развития МИ отмечалось в 42% наблюдений у больных в I группе, в то время как во II группе частота этого признака составила 11%.

Следует отметить значительно большую частоту выявления у больных АГ II группы перед возникновением МИ напряженности воздействия сочетаний отдельных ФР. При всех категориях риска (от среднего до очень высокого) сочетания пяти и более ФР отмечены в 87%, 76% и 74% случаев, что вдвое превышало такие же показатели в I группе больных. Отдельные ФР у больных АГ I и II групп по своей распространенности достоверного различия не имели.

Подобные закономерности отмечены и при изучении частоты распространения пораженных органов-мишеней (ПОМ) в обеих группах больных АГ. Тем не менее, в I группе больных в полтора раза чаще (54% при высоком и 60% при очень высоком риске), чем во II группе (31% и 45% соответственно), имели место сочетания трех и более ПОМ. Важнейшими из них были: ГЛЖ, ультразвуковые или рентгеновские признаки атеросклеротических поражений, генерализованные или очаговые сужения артерий сетчатки.

Среди ассоциированных заболеваний в обеих группах больных АГ наиболее часто диагностировались заболевания сердца, в абсолютном большинстве в форме ИБС — 63% и 82% соответственно. В группе больных АГ, осложненной МИ, в ближайшее время перед его развитием частота цереброваскулярных заболеваний, прежде всего ДЭ и транзиторных ишемических атак (ТИА), была в 4,5 раза больше, чем у больных АГ неосложненного течения, а частота других сосудистых заболеваний и гипертонической ретинопатии в 3 раза, СД в 1,5 раза. Сочетания отдельных, ассоциированных с АГ, заболеваний (три и более) в I группе больных составила 48%, а во II вдвое меньше — 24%.

Таблица 1

Типы СПАД в группах больных АГ, неосложненной и осложненной МИ

Типы СПАД	Группа больных АГ, неосложненной МИ (n=112)		Группа больных АГ, неосложненной МИ до его возникновения (n=72)		Группа больных АГ, неосложненной МИ после его возникновения (n=72)	
Dippers	67	59,7	21	29,2	28	38,9
Non-dippers	34	30,4	34	47,2	28	38,9
Over-dippers	7	6,3	11	15,3	10	13,9
Night-takers	4	3,6	6	8,3	6	8,3

Представляется важным тот факт, что, несмотря на наличие очевидных показаний к полноценной коррекции АГ, в I и II группах больных, реальный охват антигипертензивным лечением не превышал 45%, а показатели достижения целевых уровней АД в I группе были ниже в 1,5 раза, чем во II.

У больных АГ, угрожаемой в отношении развития МИ, при сравнении с группой больных АГ неосложненного течения, происходит перераспределение СПАД в сторону неблагоприятных типов: non-dippers-, over-dippers- и night-peakers (таблица 1).

Показано, что в обеих группах пациентов наиболее значимыми параметрами, характеризующими суточную динамику АД, являются: среднесуточные САД и ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД, Вар САД и Вар ДАД, а частота выявления прогностически неблагоприятных типов СПАД напрямую зависит от степени выраженности факторов, обуславливающих суммарный риск развития МИ у больных АГ.

Длительная монотерапия эпросартаном в эффективных дозах проявляет себя у пациентов I и II групп положительными эффектами, связанными с достижением целевых значений АД (таблица 2).

Значимые снижения среднесуточных величин АД и показателей, отражающих «нагрузку давлением» (ИВ и Вар) были отмечены в обеих группах больных уже к концу 4 недели лечения. Однако максимальный, начальный, антигипертензивный эффект эпросартана наблюдался к исходу 6 месяцев приема препарата в эффективных дозах.

В период оценки долгосрочных влияний антигипертензивной терапии — через 12 и 18 месяцев, наблюдалось снижение показателей, характеризующих степень выраженности АГ в I и II группах больных.

На рисунках 1, 2 представлена динамика СПАД у больных I и II групп на фоне приема эпросартана. Учитывая, что в группах пациентов, которые наблюдались на третьем этапе исследования, их число было не столь значительным по сравнению с предыдущими этапами, был представлен анализ соотношения вариантов dippers и других вариантов — non-dippers, over-dippers и night-peakers, суммарно.

С увеличением продолжительности антигипертензивной терапии в обеих группах больных АГ значимо снижалась доля пациентов с прогностически неблагоприятными вариан-

Таблица 2

Средние значения за сутки, ИВ и Вар САД и ДАД у больных АГ, неосложненной и осложненной МИ, на фоне лечения эпросартаном мезилатом

Показатели АД	Исходное АД	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
Среднесуточные:						
САД, мм рт. ст.	164±8,2	147±6,2	140±6,4*	142±5,6*	136±5,1**	130±5,0**
	171±7,7	149±6,4*	147±7,0*	140±7,4**	141±6,4**	134±6,8**
ДАД, мм рт. ст.	98±7,0	82±6,4	80±5,7	78±6,0*	76±5,8*	74±6,1*
	99±7,3	83±6,2	84±7,2	79±7,2	74±6,2**	76±5,8*
Среднесуточные:						
ИВ САД, %	44±3,6	30±3,2**	24±3,7***	20±2,2***	18±2,4***	21±2,6***
	46±4,6	34±3,0*	26±3,2**	22±2,4***	20±3,1***	22±3,7***
ИВ ДАД, %	28±4,1	17±3,6	17±3,7	14±2,9**	12±2,7**	14±3,0**
	32±3,8	16±3,3**	18±4,1*	17±2,8**	16±3,1**	18±3,4**
Среднесуточные:						
Вар САД, %	29±2,5	18±3,2*	16±3,3*	14±2,5***	16±2,7**	14±2,5***
	31±4,0	21±2,8*	20±3,6*	18±3,1*	16±3,3**	18±4,2*
Вар ДАД, %	21±2,4	12±2,1**	14±2,8**	13±1,9*	12±2,0**	14±2,2*
	22±2,6	15±2,5	13±2,4*	14±2,6*	14±3,0	16±3,1

Примечание: в числителе приведены данные о группе больных АГ, неосложненной МИ, а в знаменателе — о группе больных АГ, осложненной МИ; знаком (*) отмечены достоверные отличия от исходных показателей - * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.



Рис. 1 Частота различных вариантов СПАД у больных АГ, неосложненной МИ, на фоне лечения эпросартана мезилатом

тами СПАД. Перед началом лечения лица с этими вариантами СПАД в I группе составили 60%, а во II – 67%.

К исходу 4 недели лечения снижение этого количества в обеих группах больных было не столь значительно – по 55% (снижение на 8% и 28% от исходной). При продолжительности наблюдения до 12 недель относительное число пациентов с прогностически неблагоприятными вариантами СПАД составило 35% и 53% соответственно – снижение на 47% и 22%; через 6 месяцев 30% и 37% соответственно – снижение на 50% и 46%; через 12 месяцев 32% и 43% соответственно – снижение на 47% и 36%; через 18 месяцев 35% и 43% соответственно – снижение на 42% и 36%.

Таким образом, применение эпросартана у больных АГ, неосложненной МИ, и у больных АГ, осложненной МИ, приводит к нормализации основных показателей СМАД, характеризующих как степень его повышения, так и отражающих «нагрузку давлением». На фоне лечения больных этой категории отмечены убедительные среднесрочные и долгосрочные антигипертензивные эффекты; выраженность краткосрочных эффектов приема эпросартана оказалась меньшей.

Одновременно с достижением целевых уровней АД в I и II группах больных даже на этапе оценки краткосрочных эффектов лечения отмечена нормализация СПАД у большинства больных, которая сохранялась в дальнейшем через 12–18 месяцев наблюдения.

В результате настоящего исследования удалось показать, что существуют клинические особенности АГ у больных, которые не переносили МИ и перенесли его ранее. Показано, что тяжесть АГ и риск возникновения МИ обуславливают



Рис. 2 Частота различных вариантов СПАД у больных АГ, осложненной МИ, на фоне лечения эпросартана мезилатом

не только и не столько степень повышения АД, а иные составляющие – сочетания негативных ФР, возникновение прогностически неблагоприятных СПАД и «агрессивность» сердечно-сосудистого ремоделирования, которые и становятся основой органических поражений и возникновения иных ассоциированных с АГ заболеваний.

Полученные результаты корректирующих вмешательств с использованием антагониста рецепторов ангиотензина II, эпросартана, на повышенное АД свидетельствуют, что они эффективнее там, где препарат оказывает многоцелевое действие. Эпросартан у больных АГ при высоком и очень высоком риске, неосложненной МИ, и у больных АГ, осложненной МИ, ранее убедительно продемонстрировал свое позитивное влияние на достижение не только целевых уровней АД, но и нормализацию СПАД.

На XXVI Конгрессе Европейского общества кардиологов в Мюнхене 2004 впервые были представлены первые результаты исследования MOSES (Mortality and Morbidity after Stroke: Eprosartan and Nitrendipine in Secondary prevention) [19], которые свидетельствуют о том, что именно эпросартан приводит к эффективному снижению АД у больных, которые ранее уже перенесли МИ; значимость его сопоставима с эффектами, доказанными в других многоцентровых исследованиях – Syst-Eur (Systolic hypertension - Europe) [24]. Среди больных этой категории отмечено достоверное снижение общей смертности на 20%, повторных МИ и ТИА – на 25%, первичных ССО – на 30%.

Результаты настоящего исследования позволяют смотреть на перспективы применения антагонистов рецепторов ангиотензина II не только у больных АГ, ранее не осложнявшейся

МИ, но и для профилактики повторных «мозговых катастроф» при АГ, осложнявшейся МИ.

Выводы

- У больных АГ, которая в течение ближайшего года осложнялась МИ, наиболее часто наблюдались следующие клинические особенности, свидетельствующие о вероятности его развития: стратификация больных в категории высокого и очень высокого риска; АГ II–III степеней и формирование ИСАГ; кризовое течение АГ; наличие сочетаний ФР, связанных с возрастом, курением, повышением ОХС, избыточной МТ и НТГ; формирование ГЛЖ, сопряженной с ИБС; сопутствующие сосудистые заболевания, гипертоническая ретинопатия и СД; отсутствие должного антигипертензивного лечения.

Литература

1. Алексеева Л.А., Вахлаков А.Н., Багаева Н.Е. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией. *Кремлевская медицина. Клин вест* 2003; 2: 21-3.
2. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Справочное руководство для врачей. Москва «Ремедиум» 1999; 139 с.
3. Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В., Арабидзе Г.Г., Суслина З.А. Артериальная гипертензия и профилактика инсульта. Москва 1996; 32 с.
4. Верещагин Н.В., Моргун В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва 1997; 228 с.
5. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Антигипертензивная терапия при сосудистой патологии мозга: успехи, спорные и нерешенные вопросы. *Кремлевская медицина. Клин вест* 2003; 2: 7-10.
6. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб «Фолиант» 2002; 397 с.
7. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 400 с.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва «Медицина» 2001; 327 с.
9. ДАГ 1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Кардиология* 2000; 3: 5-30.
10. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Прогресс во вторичной профилактике инсультов (основные результаты исследования PROGRESS). *Клин фармакол тер* 2001; 4: 39-42.
11. Курбанова Д.Р., Елисеева М.Р., Каримова Б.Ш., Турсунов Р.Р. Клиническая эффективность эпросартана и его влияние на регрессию гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(1): 4-8.
12. Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Петухов Е.Б. и др. Применение эпросартана мезилата для контроля уровня артериального давления у больных с ишемическим инсультом. *Ж неврол психиат* 2002; 4: 26-30.
13. Оганов Р.Г. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний и здоровье населения России. *Сердце* 2003; 2(8): 58-61.
14. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. *Тер архив* 1997; 69(8): 66-9.
15. Оганов Р.Г., Небиеридзе А.В. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Кардиология* 2002; 42(3): 35-9.
16. Ольбинская Л., Андрушишина Т. Клиническая эффективность и перспективы применения Эпросартана (Теветена). *Врач* 2003; 3: 43-5.
17. Чазова И.Е. Алгоритм диагностики и лечения артериальной гипертензии. *Cons med* 2002; 4(3): 130-4.
18. Collins R, Peto R, Mac Mahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease / Part 2. Short term reduction in blood pressure. Overview of randomized drug trials in their epidemiologic. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
19. Kupperts H. Mortality and Morbidity after Stroke - Eprosartan vs. Nitrendipine in Secondary Prevention (MOSES) - (Randomized comparison of eprosartan and nitrendipine in blood pressure control after cerebral ischemia). *Cardiovascular Risk Manag* 2003; 13: 2-3.
20. Levine DM, Lawrence WJ, Deads SG. Health Education for Hypertensive Patients. *JAMA* 1979; 241(16): 1700-3.
21. Messeri F, Weber M, Brunner H. Angiotensin II receptor inhibition. A new therapeutic principle. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1957-65.
22. Ohlstein E, Brooks D, Feuerstein G, Ruffolo RJr. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not losartan, valsartan or imbesartan: relationship to differences in prejunction angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55: 244-51.
23. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke and transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
24. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
25. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 101-6.

Поступила 11/04-2005

Оценка действия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни больных стабильной артериальной гипертензией и головокружением

Г.Ф. Андреева¹, С.Ю. Марцевич¹, В.М. Горбунов¹, О.А. Мельников², В.П. Воронина¹, И.П. Жигарева¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава;

²АНО «Гута Клиник». Москва, Россия

Influence of betahistidine dihydrochloride and antihypertensive medications on quality of life in patients with stable arterial hypertension and vertigo

G.F. Andreeva¹, S.Yu. Martsevich¹, V.M. Gorbunov¹, O.A. Melnikov², V.P. Voronina¹, I.P. Zhigareva¹

¹State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation;

²Guta Clinic. Moscow, Russia

Цель. Оценить действие комбинированной терапии лизиноприлом и бетагистина дигидрохлоридом на качество жизни (КЖ), степень снижения артериального давления (АД) у больных стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией (МАГ и УАГ) и сопутствующим головокружением.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 67 больных стабильной МАГ и УАГ и головокружением. Динамика АД оценивалась путем суточного мониторингирования (СМ) АД, КЖ с помощью опросника Марбургского университета, выраженность головокружений – опросника ГНИЦ ПМ.

Результаты. При сопоставлении результатов лечения только антигипертензивными препаратами (лизиноприл) и комбинированной терапии (лизиноприл и бетагистина дигидрохлорид) обнаружено, что оба вида лечения приводят к сопоставимому снижению АД. На фоне комбинированной терапии отмечалось улучшение практически всех составляющих КЖ, в то время как на монотерапии лизиноприлом – лишь некоторых. Длительная терапия указанными препаратами улучшила показатели шкал, характеризующих головокружение и сопровождающих его симптомов. Результаты этого действия сопоставимы в двух группах лечения. Основной причиной головокружения являлись расстройства вестибулярной системы вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма, в т.ч. венозного оттока из полости черепа из-за повышения АД. Длительная комбинированная терапия обладает хорошей эффективностью и переносимостью.

Заключение. Комбинированное лечение бетагистина дигидрохлоридом и лизиноприлом и монотерапия лизиноприлом сопоставимо снижали АД. Данная комбинация более значима уменьшала степень выраженности головокружения. Отмечалось улучшение показателей по большему количеству шкал опросника КЖ на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, качество жизни, головокружение, бетагистина дигидрохлорид.

Aim. To assess the effects of combined lisinopril and betahistidine dihydrochloride therapy on quality of life (QoL) and blood pressure (BP) in patients with stable, mild to moderate arterial hypertension and vertigo.

Material and methods. The study included 67 patients with stable, mild to moderate AH and vertigo. BP dynamics was assessed by 24-hour BP monitoring, QoL – by Marburg University Questionnaire, vertigo severity – by the questionnaire of State Research Center for Preventive Medicine.

Results. Both antihypertensive treatment (lisinopril monotherapy) and combined treatment (lisinopril plus betahistidine dihydrochloride) equally decreased BP levels. Lisinopril monotherapy improved only a few of QoL parameters, and combined therapy beneficially influenced virtually all of them. Long-term combined treatment decreased severity of vertigo and accompanying symptoms in both study groups. The most typical vertigo cause was distur-

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 921-00-93, 251-66-76

e-mail: oganov@online.ru

bance of vestibular structures' blood flow and metabolism, including restricted venous reflow due to BP increase. Long-term combined therapy was effective and well-tolerated.

Conclusion: Combined betahistidine dihydrochloride and lisinopril therapy was similar to lisinopril monotherapy, regarding BP reduction and vertigo symptoms improvement. At the same time, combined therapy improved more QoL parameters than monotherapy.

Key words: arterial hypertension, quality of life, vertigo, betahistidine dihydrochloride.

Больные стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией (МАГ и УАГ), составляющие большинство среди пациентов с АГ, как правило, имеют низкую приверженность лечению. Это связано с несколькими причинами: болезнь нередко протекает бессимптомно; пациенты с АГ не имеют физических ограничений; прием препаратов, снижающих артериальное давление (АД), нередко может сопровождаться побочными эффектами, которые ухудшают качество жизни (КЖ) больных. Вместе с тем, антигипертензивная терапия у этой группы больных значительно сокращает риск сердечно-сосудистой смертности [1,2]. В последние годы для повышения приверженности больных АГ лечению при назначении антигипертензивных препаратов необходимо руководствоваться не только их эффективностью, но и влиянием на КЖ. Под КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим психическим, физическим и социальным состояниями [3,4]. Нередко больные АГ имеют сопутствующие заболевания и симптомы, свидетельствующие о поражении органов-мишеней. К числу широко распространенных симптомов, сопровождающих АГ, относится головокружение; оно встречается более чем у половины больных стабильной МАГ и УАГ [5]. Этим больным нередко помимо антигипертензивных препаратов необходимо принимать средства, уменьшающие выраженность головокружения, например бетастина дигидрохлорид (Бетасерк®, Солвей Фарма, Германия). Цель исследования – оценить действие на КЖ у больных стабильной АГ и головокружением комбинированного приема Бетасерка® и антигипертензивного препарата – ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) лизиноприла (Даприл, ПРО.МЕД.ЦС ПРАГА а.о., Чешская Республика)

Материалы и методы

В рандомизированном, перекрестном, плацебо-контролируемом исследовании участвовали 67 больных стабильной АГ I-II ст. согласно классификации ВОЗ/

МОАГ 1999, риск 2-3; 20% мужчин и 80% женщин. Все пациенты соответствовали следующим критериям включения в исследование: возраст 25-70 лет; отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; среднее дневное АД – 135/85 мм рт.ст.; наличие приступов головокружения средней и более степеней выраженности с частотой ≥ 3 -4 раза в месяц; отсутствие в анамнезе у больного болезни Меньера и заболеваний среднего и внутреннего уха; отсутствие в анамнезе факта приема в течение месяца препаратов, влияющих на метаболические процессы мозга (Пирацетам, Циннаризин и др.).

Исследование проводилось по следующему протоколу. После 2-недельного периода отмены антигипертензивных препаратов больные проходили первичное физикальное обследование и рандомизировались в 2 группы лечения: 1) Даприлом – в дозе 10 мг 1 раз в сутки; или 2) комбинацией Бетасерка® 16 мг 3 раза в сутки и Даприла – в дозе 10 мг 1 раз в сутки. При неэффективности терапии – среднесуточное дневное АД после двух недель лечения $> 140/90$ мм рт.ст., доза лизиноприла увеличивалась до 20 мг/сут. В случае отсутствия эффекта от этой дозы лизиноприла, на любом визите возможно было добавление индапамида. Закончив первый 4-недельный курс лечения, больные после 2-недельной отмены препаратов переводились на следующий курс. Оценку КЖ, выраженности головокружений, СМАД выполняли исходно, в промежутке между курсами и в конце каждого курса, электрокардиограммы (ЭКГ) – только исходно и в конце исследования. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

При СМАД использовались аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217. Анализировались следующие показатели: усредненные характеристики систолического АД (САД) и диастолического (ДАД), пульсового АД (ПАД), степень ночного снижения АД (СНС АД).

Для изучения КЖ больных использовалась русская версия опросника Марбургского университета «General Well-Being Questionnaire» (GWBQ) [6,7]. Опросник включает в себя 8 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), межличностных отношений (VI) и социальных способностей (VII шкала) и два вопроса о настроении и самочувствии на момент опроса. При оценке динамики GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствует об улучшении КЖ. Головокружения оценивались по опроснику ГНИЦ ПМ «Оценка головокружений и сопровождающих их симптомов» [5]. Опросник состоит из 4 частей: паспортная часть; характеристика головокружений; оценка симптомов, сопровождающих головокружение; определение провоцирующих факторов.

Результаты анализировались с помощью программы SAS.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 67 человек; 80% женщин, 20% мужчин. Средний возраст пациентов составил $61,9 \pm 4,9$ лет, рост $162,8 \pm 1,2$ см, вес — $77,6 \pm 1,4$ кг. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню амбулаторного АД, использованной средней дозе лизиноприла, исходным показателям КЖ и степени выраженности головокружений. Из исследования выбыли 12 человек, из них 6 — по независящим от приема препаратов причинам, 6 — из-за побочных эффектов, вызванных препаратом: у 3 развился кашель при назначении лизиноприла, у оставшихся — крапивница на фоне лечения Бетасерком®.

Динамика показателей амбулаторного АД. В группе больных, принимавших только антигипертензивные препараты, и в группе комбинированного лечения (антигипертензивная терапия + Бетасерк®) к концу курса достоверно снизились средние значения САД, ДАД, ПАД (суточные, дневные и ночные), причем резуль-

тирующие показатели в обеих группах достоверно не отличались. Ни антигипертензивная, ни комбинированная терапия не оказывали влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и СНС АД (таблица 1).

Таким образом, прием лизиноприла как в комбинации с Бетасерком®, так и без него достоверно снижал основные показатели СМАД, причем добавление к антигипертензивной терапии Бетасерка® не влияло на степень изменения показателей СМАД.

Динамика показателей, характеризующих КЖ. Длительная моно- и комбинированная терапия улучшала показатели всех шкал, но достоверные изменения отмечались лишь по некоторым. При лечении только лизиноприлом зафиксировано улучшение по шкалам 1, 2, 3, в комбинации с Бетасерком® — 1, 2, 3, 4, 7. На фоне приема препаратов по обеим схемам у пациента улучшилось настроение и самочувствие на момент осмотра (таблица 2).

Таким образом, добавление к антигипертензивной терапии лизиноприлом Бетасерка® значительно улучшало показатели КЖ. Лечение благоприятно действовало на физическое

Таблица 1

Динамика показателей СМАД ($M \pm m$) на фоне терапии лизиноприлом (Л) и комбинации Бетасерка® и лизиноприла (Б+Л)

Показатели СМАД	Препарат	До лечения	В конце курса лечения	p<
Среднее САД за сутки (мм рт.ст.)	Л	$142,5 \pm 2,4$	$127,6 \pm 1,4$	***
	Б+Л	$138,7 \pm 2,0$	$128,2 \pm 1,6$	***
Среднее ДАД за сутки (мм рт.ст.)	Л	$84,0 \pm 1,6$	$76,2 \pm 1,1$	***
	Б+Л	$82,7 \pm 1,5$	$76,9 \pm 1,0$	***
Среднее САД за день (мм рт.ст.)	Л	$146,8 \pm 2,5$	$131,6 \pm 3,2$	***
	Б+Л	$143,8 \pm 2,1$	$132,4 \pm 1,0$	***
Среднее ДАД за день (мм рт.ст.)	Л	$88,7 \pm 1,7$	$80,0 \pm 1,7$	***
	Б+Л	$87,0 \pm 1,5$	$80,8 \pm 1,0$	***
Среднее САД за ночь (мм рт.ст.)	Л	$133,8 \pm 2,8$	$120,3 \pm 1,7$	***
	Б+Л	$128,3 \pm 2,1$	$119,3 \pm 1,7$	***
Среднее ДАД за ночь (мм рт.ст.)	Л	$75,7 \pm 1,8$	$68,6 \pm 1,2$	***
	Б+Л	$73,6 \pm 1,6$	$69,1 \pm 1,1$	***
Среднее ПАД за сутки (мм рт.ст.)	Л	$58,5 \pm 1,7$	$51,4 \pm 1,1$	**
	Б+Л	$56,0 \pm 1,5$	$51,4 \pm 1,0$	***
Среднее ПАД за день (мм рт.ст.)	Л	$58,1 \pm 1,9$	$51,6 \pm 1,1$	***
	Б+Л	$56,8 \pm 1,6$	$51,6 \pm 1,1$	***
Среднее ПАД за ночь (мм рт.ст.)	Л	$58,1 \pm 1,9$	$51,7 \pm 1,2$	***
	Б+Л	$54,6 \pm 1,5$	$50,9 \pm 1,2$	**

Примечание: * — достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе (** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$).

Таблица 2

Динамика показателей КЖ по результатам метода GWBQ ($M \pm m$, в баллах)
на фоне 12-недельного курса лечения

Шкалы QWBQ	Лизиноприл (+индапамид)		Лизиноприл+Бетасерк®	
	Исходно	В конце курса лечения	Исходно	В конце курса лечения
I	12,84±1,07	11,11±0,78***	13,61±1,09	9,89±0,86***
II	13,28±,41	15,28±0,36***	14,09±0,52	15,60±0,40***
III	7,66±0,52	9,04±0,42***	8,18±0,55	9,72±0,39**
IV	10,63±1,1	9,61±0,77	11,73±0,85	9,84±0,78***
V	14,36±0,79	15,89±0,55	14,30±0,66	15,81±0,53
VI	8,28±0,63	8,89±0,34	8,79±0,55	8,74±0,35
VII	13,03±0,64	14,18±0,57	12,88±0,69	14,61±0,49***

Примечание: * — достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе (**— $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$).

самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам, в то время как при монотерапии лизиноприлом улучшение наступило по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие.

Динамика показателей, характеризующих головокружение и сопровождающие их симптомы. При моно- и комбинированной терапии достоверно улучшился суммарный показатель, характеризующий головокружение и показатель, оценивающий симптомы, сопровождающие головокружение. Суммарный показатель, для шкалы провоцирующих факторов изменился недостоверно, хотя по показателям отдельных из них, вызывающих головокружение — повышение АД, повороты головы, отмечалось их достоверное улучшение при том и другом видах терапии.

Подавляющее большинство больных жаловалось на головокружения средней степени выраженности, которые длились секунды-минуты, возникало с частотой несколько раз в месяц или в неделю и характеризовались как ощущение неустойчивости > 85% больных, в меньшей степени как собственное вращение или вращение предметов — 68% и 70% пациентов, соответственно. Головокружение часто сопровождалось вялостью или бледностью лица — 76% и 66% соответственно. Обнаружены следующие наиболее распространенные факторы, провоцирующие возникновение головокружений у больных стабильной АГ: повышение АД — у 67%

больных; стрессорные факторы — у 53%; повороты головы — у 57%; изменения метеорологических условий — у 49%. Подавляющее большинство пациентов указывало сразу несколько факторов, ведущих к возникновению приступов головокружения, что свидетельствует о многокомпонентном характере возникновения головокружений у этой группы больных.

В большинстве случаев приступы головокружения были непродолжительны, возникали с частотой несколько раз в месяц, характеризовались ощущением потери равновесия, провоцировались повышением АД, поворотами головы. Подобная симптоматика характерна для двухсторонней вестибулярной недостаточности вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма в вестибулярных структурах. Наиболее частой причиной подобных нарушений является снижение притока крови вследствие атеросклеротического поражения сонных и позвоночных, артерий, врожденных и возрастных изменений шейных позвонков [8,9]. Неврологическая симптоматика — ощущение потери равновесия при поворотах головы, согласно полученным данным, вторая по значимости причина возникновения головокружений, связана с ишемией нижней части ствола мозга при недостаточности кровотока в позвоночной и шейных артериях и нередко лабиринта при нарушении кровообращения в бассейне вертебральной артерии, в т.ч. концевой внутренней слуховой артерии. В таких случаях целесообразно назначение Бетасерка®. Препарат появился в 70-ые годы прошлого века; он является ана-

логом гистамина, который может воздействовать на центральное и периферическое звенья вестибулярного аппарата. Бетасерк®, действуя непосредственно на гистаминовые H1-рецепторы сосудов и опосредованно, через влияние на H3-рецепторы улучшает микроциркуляцию лабиринта и показатели мозгового кровотока (по результатам доплерографического и реовазографического методов исследования), кровообращение в мозжечке [11], что благоприятно влияет на центральную этиологическую составляющую головокружения у этой группы больных.

Согласно результатам настоящего исследования, самой частой причиной развития головокружения у больных стабильной АГ было повышение АД — главный провоцирующий фактор, которое приводит к нарушению венозного оттока из полости черепа по поперечным синусам и переполнению венозного русла лабиринта [10], что вызывает головокружение. Применение Бетасерка® при повышении АД оправдано, поскольку улучшает венозный отток из полости черепа [10].

В исследовании показано, что лечение Бетасерком® в комплексе с лизиноприлом эффективно действовало на все звенья патогенеза головокружений и уменьшало их выра-

женность, вызывая улучшение практически всех составляющих КЖ.

Заключение

Таким образом, снижение АД под влиянием комбинированной терапии лизиноприлом и бетагистина дегидрохлоридом сопоставимо с таковым при монолечении только лизиноприлом; комбинированная терапия улучшала показатели 5 шкал КЖ, охватывающих практически все составляющие КЖ, в то время как монотерапия лизиноприлом — только 3; при лечении головокружений у больных стабильной МАГ и УАГ для достижения оптимального эффекта к терапии Бетасерком® необходимо добавлять антигипертензивные препараты; комбинированное лечение благоприятно действовало на выраженность головокружения и снижало риск возникновения их от основных провоцирующих факторов; длительный прием комбинации лизиноприла и Бетасерка® отличался хорошей эффективностью и переносимостью; основной причиной возникновения головокружений у больных стабильной АГ являлись хронические двухсторонние изменения вестибулярной системы вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма вестибулярных структур, в т.ч. венозного оттока из полости черепа из-за повышения АД.

Литература

1. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 317: 1755-62.
3. Леви Л., Андерсон А. Народонаселение, окружающая среда и качество жизни. Москва «Медицина» 1979.
4. Crocq SH, Levine S, Testa MA, et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 1986; 314(26): 1657-64.
5. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Жигарева И.П. и др. Распространенность и наиболее частые причины возникновения головокружения у больных со стабильной артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профил* 2004; 2: 17-24.
6. Siegrist J, Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. *Soc Sci Med* 1989; 29(3): 463-8.
7. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP, et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. *J Drug Dev Clin Pract* 1996; 8(2): 61-76.
8. Burns RA. Basilar vertebral artery insufficiency as a cause of vertigo; in the Otolaryng. Clinics of North America, Symposium on vertigo. Philadelphia. London. Toronto 1973.
9. Головокружение. Под ред. М.Р. Дикса, Дж.Д. Худа. Москва 1989.
10. Афанасьева С.А., Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М. Изолированное системное головокружение: патогенез и эффективность бетагистина (бетасерка). *Невролог ж* 2003; 4: 38-41.
11. James AL, Burton MJ. Betahistine for Meniere's disease or syndrome (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford 2001.

Поступила 20/05-2005

Возможность снижения индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с артериальной гипертензией из групп высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении рилменидином

С.В. Недогода, И.В. Марченко, Т.А. Чаляби, У.А. Брель, В.А. Цома, Е.А. Прохорова, Э.С. Кесарева

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Perspectives of decreasing individual cardiovascular risk in high- and very high risk patients with arterial hypertension, treated with rilmenidine

S.V. Nedogoda, I.V. Marchenko, T.A. Chalyabi, U.A. Brel', V.A. Tsoma, E.A. Prokhorova, E.S. Kesareva

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Оценить возможность снижения индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и влияния на суррогатные конечные точки: артериальное давление (АД), гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), скорость пульсовой волны (СПВ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II-III ст. высокого и очень высокого риска при 6-месячной монотерапии рилменидином.

Материал и методы. В открытое, клиническое исследование были включены 20 пациентов — 6 мужчин и 14 женщин; средний возраст $63,2 \pm 10,4$ года с АГ II-III ст. высокого и очень высокого риска, которым назначали рилменидин в дозе 2 мг/сут., длительность терапии — 6 месяцев. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, измерение СПВ, лабораторное обследование и рассчитывали индивидуальный риск ССО по Фремингемской модели.

Результаты. Через 6 месяцев монотерапии рилменидином целевой уровень АД был достигнут у 78% пациентов. По данным СМАД наблюдалось снижение среднесуточного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) на 10,5% и 7,4% ($p < 0,05$) соответственно, скорость утреннего подъема снизилась по САД и ДАД на 51,2% и 18,4% ($p < 0,05$) соответственно. При этом коэффициент Т/Р по САД и ДАД при однократном приеме рилменидина составил 76,0% и 63% ($p < 0,05$) соответственно. Прием рилменидина сопровождался уменьшением толщины миокарда задней стенки ЛЖ с $10,2 \pm 0,2$ до $9,8 \pm 0,1$ мм и достоверным снижением СПВ на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном участках на 21,7% и 20,1% ($p < 0,05$) соответственно. Расчет исходного абсолютного риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в течение 10 лет с использованием Фремингемской модели в группе по САД составил 23,9% (стандартный 4,4%), а по ДАД 28,6% (стандартный 5,9%). После полугодового лечения рилменидином он снизился до 10,0% и 10,9% ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Рилменидин обладает не только выраженным антигипертензивным эффектом и благоприятно влияет на органы-мишени, но и существенно снижает 10-летний риск развития ИБС у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рилменидин, скорость пульсовой волны.

Aim. To assess perspectives of decreasing individual cardiovascular event (CVE) risk and surrogate end-point incidence (blood pressure, BP; left ventricular hypertrophy, LVH; pulse wave velocity, PWV), in high- and very high-risk patients with Stage II-III arterial hypertension (AH), during 6-month rilmenidine monotherapy.

Material and methods. This open clinical trial included 20 high- and very high-risk patients (6 males and 14 females; mean age 63.2 ± 10.4 years), with Stage II-III AH, who were administered rilmenidine, 2 mg/d, for 6 months. At baseline and in the end of the treatment phase, all participants underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography (EchoCG), PWV measurement, biochemical examination, and individual CVE risk assessment by Framingham Scale.

© Коллектив авторов, 2005

Тел: (8442) 97-42-51, 97-52-53

e-mail: volgobii@avtlg.ru

Results. After 6 months of rilmenidine monotherapy, target BP level was achieved in 78% of the patients. According to 24-hour BPM results, mean circadian systolic and diastolic blood pressure (SPB, DBP) levels had decreased by 10.5% and 7.4% ($p<0.05$), respectively. SBP and DBP morning surge rate had declined by 51.2% and 18.4% ($p<0.05$), respectively. For SBP and DBP, T/P coefficient was 76.0% and 63% ($p<0.05$), respectively. Rilmenidine therapy was associated with decrease in LV posterior wall thickness (from 10.2 ± 0.2 to 9.8 ± 0.1 mm), as well as carotid-femoral and carotid-radial PWV (by 21.7% and 20.1% ($p<0.05$), respectively). At baseline, total 10-year coronary heart disease (CHD) risk, calculated in Framingham model for SBP level, was 23.9% (standard risk 4.4%), for DBP level – 28.6% (standard risk 5.9%). After 6 months of rilmenidine monotherapy, the risk had decreased by 10.0% and 10.9% ($p<0.05$), respectively.

Conclusion. Rilmenidine possessed not only strong antihypertensive and organ-protective effects, but also decreased 10-year CHD risk in high- and very high-risk AH patients.

Key words: Arterial hypertension, rilmenidine, pulse wave velocity.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. от инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) [1]. Безусловно, первоочередной задачей антигипертензивной терапии является снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. Последние национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ еще раз четко обозначали позицию экспертов о необходимости снижения индивидуального риска ССО при ведении больных АГ («риск-стратегия») [18].

Отличительной особенностью указанных выше рекомендаций стала последовательная и принципиальная позиция о необходимости использования агонистов имидазолиновых рецепторов в качестве одного из основных классов антигипертензивных препаратов, что отличает их от европейских и американских рекомендаций по лечению АГ.

Одним из «слабых» мест агонистов имидазолиновых рецепторов считают отсутствие большой доказательной базы по их положительному влиянию на жесткие и суррогатные точки при АГ.

Исходя из этих фактов, становится понятным и обоснованным значительный интерес к изучению кардио- и ангиопротективного действия представителя группы агонистов имидазолиновых рецепторов — рилменидина, у больных АГ высокого и очень высокого риска.

Целью настоящего исследования стала оценка возможности снижения индивидуального риска ССО и влияния на суррогатные конечные точки — артериальное давление (АД), гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и скорость пульсовой волны (СПВ) у пациентов с АГ II-III степеней тяже-

сти согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 высокого и очень высокого риска при 6-месячной монотерапии рилменидином.

Материал и методы

В открытое, клиническое исследование были включены пациенты с АГ II-III ст. тяжести высокого и очень высокого риска, которым назначали рилменидин в дозе 2 мг/сут. (Альбарел, ЭГИС АО, Венгрия), длительность терапии составила 6 месяцев. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) и лабораторное обследование.

СМАД выполняли на аппарате «SpaceLabs 90207» (США) по общепринятой методике [16]. В дневные часы (7:00-23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00-7:00) — каждые 30 мин. Анализировались среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), показатели нагрузки давлением (Н), вариабельность (Var) АД и ЧСС, скорость утреннего подъема (СУП) АД; рассчитывался коэффициент Trough-to-peak (T/P). Для этого сравнивались 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough — остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak — пиковое действие).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, получавших рилменидин

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	6/14
Возраст, лет	$63,2\pm10,4$
ИМТ	$28,3\pm2,7$
Давность АГ, лет	$19,5\pm8,9$
Отягощенная наследственность (n)	11
ТИА в анамнезе (n)	7
Наличие ГЛЖ (n)	20
Атеросклероз каротидных артерий (n)	9
Курение (n)	6

Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Измерение СПВ осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Принцип действия этого прибора заключается в следующем: прибор регистрирует и анализирует форму ПВ в сонной и бедренной артериях, а затем время задержки ПВ между сонной и лучевой артериями. При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СПВ исследование производится за 10 сердечных циклов, с последующим расчетом среднего значения времени задержки. Расстояние (D), пройденное ПВ измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-фemorальная (КФ) СПВ – от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области, и каротидно-радиальная (КР) СПВ – от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое ПВ проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СПВ оценивается как отношение D/t. Этот метод позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты и может использоваться в общеклинической практике для оценки индивидуального риска ССО у больных.

Лабораторное обследование включало определение содержания общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ). Также оценивали уровни глюкозы натощак.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ BMDP. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

Через 6 месяцев монотерапии рилменидином целевой уровень АД был достигнут у 78% пациентов. По данным СМАД наблюдалось снижение среднесуточного САД и ДАД

на 10,5% и 7,4% соответственно ($p < 0,05$). При этом достоверные изменения ЧСС отсутствовали. На фоне лечения препаратом наблюдалось снижение среднесуточных показателей нагрузки по САД и ДАД на 48,2% и 42,9% соответственно ($p < 0,05$). Снижение среднесуточного индекса времени (ИВ) гипертензии составило по САД и ДАД 42,2% и 44,9% соответственно ($p < 0,05$). Наблюдалось достоверное снижение показателей ВарСАД и ВарДАД за сутки на 30,0% и 33,2% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 2).

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что большинство сердечно-сосудистых катастроф приходится на утренние часы. В это время отмечается максимальное по сравнению с другими периодами суток число МИ, сердечных аритмий, ИМ, риск которых постоянно сопутствует больным АГ, высокого и очень высокого риска. Все это приводит к необходимости контроля утреннего подъема АД при назначении антигипертензивной терапии. В настоящем исследовании на фоне курсовой терапии рилменидином отмечалось снижение СУП САД и ДАД на 51,2% и 18,4% соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о значительном улучшении контроля АД в утренние часы. При этом показатель Т/Р по САД и ДАД при однократном приеме рилменидина составил 76,0% и 63% соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о равномерном снижении АД на протяжении 24 часов.

В настоящее время доказано, что ГЛЖ является важным и независимым ФР ССО при АГ. Это обстоятельство оправдывает необходи-

Таблица 2

Динамика показателей СМАД у больных АГ при лечении рилменидином

Показатель	Исходно	6 месяцев терапии
САД мм рт.ст. сутки	153,4±5,9	137,3±6,8*
ДАД мм рт.ст. сутки	92,5±8,6	85,7±4,1*
ЧСС ударов в мин. сутки	70,0±6,6	74,6±9,8
ВарСАДсутки	17,0±2,4	11,9±1,4*
ВарДАДсутки	17,9±2,3	11,8±3,7*
ИВ САДсутки,%	83,9±10,1	48,6±15,3*
ИВ ДАДсутки, %	64,4±16,9	35,4±14,8*
НСАДсутки	89,2±8,3	46,2±6,1*
НДАДсутки	69,7±6,5	39,8±12,0*
СУП по САД, мм рт.ст./ч	26,2±6,8	12,8±2,7*
СУП по ДАД, мм рт.ст./ч	11,4±2,3	9,3±1,6*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

мость выбора антигипертензивного препарата, в максимальной степени уменьшающего ГЛЖ [13]. В данном исследовании в процессе лечения рилменидином отмечалось снижение толщины миокарда задней стенки ЛЖ (ТМСЛЖ) на 3,9% ($p < 0,05$) с $10,2 \pm 0,2$ до $9,8 \pm 0,1$ мм.

В последнее десятилетие ряд отечественных и зарубежных авторов [2-5,17] рассматривают СПВ как один из важных прогностических признаков, определяющих риск заболеваемости и смертности от ССЗ. СПВ является показателем, отражающим эластичность артерий, поскольку она в значительной степени зависит не только от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу, но и от растяжимости сосудов [2]. В этом исследовании отмечалось достоверное снижение СПВ на КФ и КР участках на 21,7% и 20,1% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 3).

Крупномасштабные эпидемиологические исследования у больных АГ подтвердили, что первичная АГ часто сочетается с нарушениями липидного и углеводного обменов, которые приводят к экспоненциальному росту риска развития ССО [13,14]. В связи с этим весьма желательным для клинической практики является благоприятное влияние антигипертензивной терапии на липидный спектр крови [8,15]. В настоящем исследовании была выявлена статистически недостоверная тенденция к повышению уровней ОХС и ХС ЛНП на фоне достоверного снижения концентрации ТГ (таблица 4).

Расчет исходного абсолютного риска развития ИБС в течение 10 лет с использованием Фремингемской модели в группе по САД составил 23,9% (стандартный 4,4%), а по ДАД 28,6% (стандартный 5,9%). После полугодового лечения рилменидином он снизился соответственно до 10,0% и 10,9% ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что рилменидин обладает не только выраженным антигипертензивным эффектом и благоприятно влияет на органы-мишени, но и существенно снижает 10-летний риск развития ИБС у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска.

Обсуждение

Полученные результаты полностью подтвердили наличие выраженного кардио- и ангиопротективного действия у рилменидина, но в данном случае оно имело место не только у больных АГ с высоким риском ССО, но и с избыточной мас-

Таблица 3

Динамика СПВ у больных АГ в процессе лечения рилменидином

Показатель	Исходно	6 месяцев
СПВ КФ, м/с	$12,9 \pm 0,8$	$10,2 \pm 1,2^*$
СПВ КР, м/с	$10,3 \pm 0,1$	$8,1 \pm 1,5^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

сой тела (МТ). Фактически продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения рилменидина у больных с повышенным ИМТ и ожирением I степени, что особенно актуально, т.к. стратегия выбора оптимального антигипертензивного препарата для лечения этой категории больных не разработана [19].

Несомненно, что важным достоинством рилменидина является его способность эффективно контролировать АД на протяжении 24 часов и снижать скорость утреннего подъема АД.

С учетом накопленных на сегодняшний день знаний, при оценке индивидуального риска ССЗ чрезвычайно важную роль приобретает ранняя диагностика изменения эластичности и растяжимости сосудов. Нарушение механических свойств артерий не только усугубляют функциональные — изменение активности эндотелина и оксида азота (NO) и органические — ГЛЖ, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [2,3], но является важным и самостоятельным ФР (рисунок 1) развития ССО. В настоящее время для оценки эластических свойств магистральных артерий используются следующие показатели: растяжимость, жесткость, податливость, эластичность, а также СПВ. При этом установлено, что повышение жесткости и увеличение СПВ регистрируются уже на начальных этапах сердечно-сосудистого

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей у больных АГ в процессе лечения рилменидином

Показатель	Исходно	6 месяцев терапии
ОХС, ммоль/л	$5,4 \pm 0,9$	$5,9 \pm 1,6$
ТГ, ммоль/л	$1,4 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,3^*$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,5 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,8$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,5 \pm 1,8$	$5,4 \pm 2,4$

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

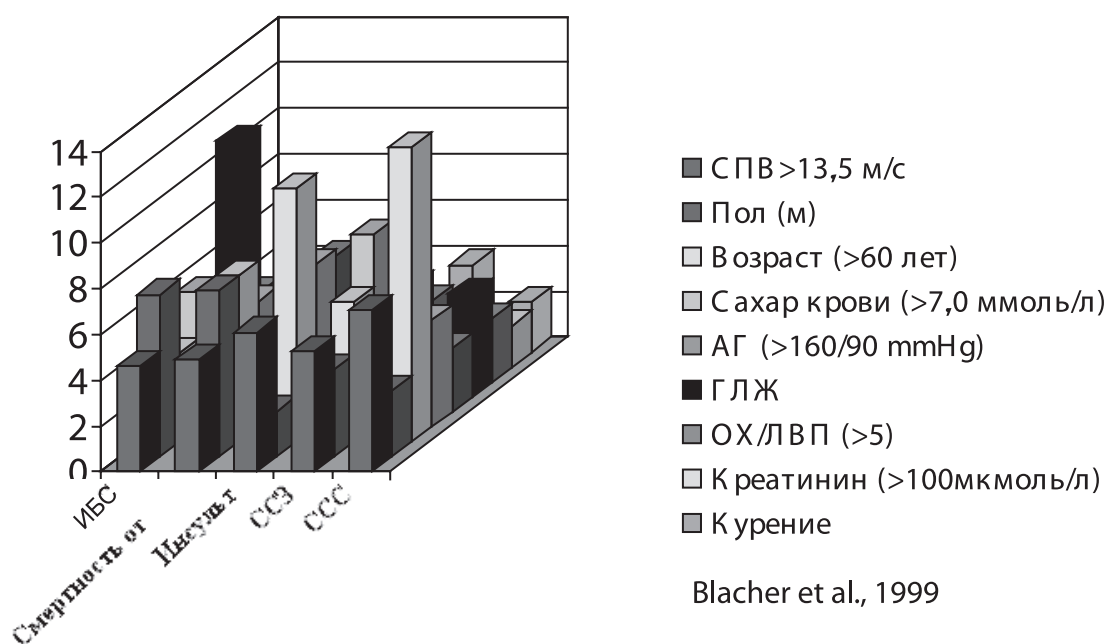


Рис. 1 Вероятность попадания в группу высокого риска ССО при АГ в зависимости от наличия сопутствующих ФР [3].

континуума. Сегодня достоверно известно, что СПВ прямо коррелирует с уровнем смертности от любых причин, в т.ч. и от ССЗ [2,3], поэтому диагностика изменений СПВ может быть использована не только в качестве суррогатной точки при клинических исследованиях, но и в схеме индивидуальной стратификации риска.

В этом исследовании была показана возможность снижения СПВ при терапии рилменидином практически до нормальных величин.

Анализ клинических исследований продемонстрировал метаболическую нейтральность рилменидина [10,11]. В двойном слепом, рандомизированном исследовании, где антигипертензивная эффективность рилменидина сравнивалась с каптоприлом, у пациентов с гиперлипидемией отсутствовало неблагоприятное влияние на различные липидные показатели: ОХС, ТГ, ХС ЛВП [7]. Имеются сообщения о благоприятном влиянии препарата на указанные показатели в других исследованиях [9,12]. В сравнительном исследовании эффективности рилменидина и ателолола [6,11] установлено, что при приеме рилменидина ХС ЛНП незначительно снижался, а ХС ЛВП оставался стабильным. При приеме ателолола ХС ЛНП не изменялся, в то время как имело место значительное снижение ХС ЛВП. Достоверных различий в уровнях ОХС, ТГ и глюкозы не наблюдалось. В настоящем исследовании терапия рилменидином оказывала благоприятный эффект на уровень ТГ, что особенно важно у больных АГ и избыточной МТ. Отсутствие положительного влияния на ОХС и

ХС ЛВП можно объяснить особенностью контингента больных (пациенты с избыточной МТ) и незначительным исходным отклонением указанных показателей от нормальных величин.

Известны исследования [13], посвященные изучению влияния рилменидина на ГЛЖ у больных АГ. В одном из них одногодичная терапия рилменидином сопровождалась регрессией гипертрофированного миокарда на 14% [14], что сопровождалось улучшением диастолической функции сердца и эластичности стенки плечевой артерии. Полученные результаты свидетельствуют о значительном кардио- и ангиопротективном эффекте рилменидина у больных АГ высокого и очень высокого риска ССО.

Проведенное исследование показало, что 6-месячная монотерапия рилменидином у больных АГ с высоким риском ССО и повышенным ИМТ сопровождается снижением риска развития ИБС на протяжении 10 лет.

Выводы

- Монотерапия рилменидином больных АГ с высоким и очень высоким риском способна снизить риск развития ИБС в последующие 10 лет согласно Фремингемской модели.
- Рилменидин уменьшает ГЛЖ и улучшает эластичность артерий крупного и среднего калибра у больных АГ высокого и очень высокого риска.
- Рилменидин улучшает показатели СМАД у больных АГ высокого и очень высокого риска с избыточной МТ.

Литература

1. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, et al. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J 1991; 121: 293-8.
2. Asmar R, Benetos A, London GM, et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. Blood Press 1995; 4: 48-54.
3. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 1999; 33: 1111-7.
4. Blacher J, Guerin AP, Pannier BM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99: 2434-9.
5. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X, et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Hypertension 1995; 25: 651-9.
6. Dallochio M, Gosse P, Fillastre JP. La rilmenidine, un nouvel antihypertenseur dans le traitement de premier intention de l'hypertension artérielle essentielle. Etude multicentrique en double aveugle contre atenolol. Arch Mal Coeur Vaiss 1991; 84(special issue): 42.
7. Scemama M, Fevrier B, Beucler I, Dairou F. J Lipid profile and antihypertensive efficacy in dyslipidemic hypertensive patients; comparison of rilmenidine with captopril. Cardiovasc Pharmacol 1995; 26(Suppl. 2): s34-9.
8. Grimm RH. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. Am Heart J 1991; 122: 910-8.
9. Lambert AE, Mpooy M, Vandeleene B, Ketelslegers JM. Treatment of hypertension in diabetic patients. Am J Med 1989; 87(Suppl. 3 C): 30S-3.
10. Luccioni R. Evaluation pharmaco-epidemiologique de la rilmenidine chez 18335 hypertendus. Presse Med 1995; 24: 1857-64.
11. Swartz J, Chapuy P, Chignon JC, et al. Antihypertensive efficacy and acceptability of Hyperium (rilmenidine) in long-term treatment. Long-term study of 1 and 2 years. Expert report 1986.
12. Pelemans W, Verhaeghe J, Creyten G, et al. Efficacy and safety of rilmenidine in elderly patients – comparison with hydrochlorothiazide. The Belgian Multicentre Study Group. Am J Cardiol 1994; 74(13): 51A-7.
13. Sadowski Z, Szwed H, Kuch-Wocia A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after one year treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled study versus nifedipine. Lnt Symp 69th Annual Scientific Session of the AHA New Orleans; 1996. Abstract.
14. Trimarco B, Rosiello G, Sarno D, et al. Effect of one-year treatment with rilmenidine on systemic hypertension-induced left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Am J Cardiol 1994; 74(13): 36A-42.
15. Weidmann P, Ferrier C, Saxenhofer H, et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. Drugs 1988; 35 (Suppl. 6): 118-34.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999.
17. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Сеницын В.Е. и др. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии. Кардиология 2001; 2: 59-65.
18. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2004; 20с.
19. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. Сердце 2003; 2(9): 102-4.

Поступила 21/03-2005

Оценка эффективности, безопасности комбинированного применения периндоприла и индапамида в низких дозах у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом

О.Н. Андреева¹, И.М. Корочкин¹, Н.П. Речнова², В.Ю. Пивоваров¹

¹Российский государственный медицинский университет; ²Клиническая больница № 13. Москва, Россия

Efficacy, safety of combined perindopril and indapamide low-dose therapy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

O.N. Andreeva¹, I.M. Korochkin¹, N.P. Rechnova², V.Yu. Pibovarov¹

¹Russian State Medical University; ²Clinical Hospital No. 13. Moscow, Russia

Цель. Изучить клинические, гемодинамические и метаболические эффекты 12-недельного применения препарата «Нолипрел®» (комбинация периндоприла 2 мг с индапамидом 0,625 мг) у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 25 больных АГ в сочетании с МС. Исходно и через 12 недель терапии Нолипрелом® и Нолипрелом®-форте проводили суточное мониторирование артериального давления, оценивали показатели метаболизма и системы гемостаза.

Результаты. Терапия Нолипрелом® и Нолипрелом®-форте в течение 12 недель привела к снижению АД в течение суток, индекса нагрузки давлением в дневное и ночное время, и нормализации двухфазного профиля АД. После лечения Нолипрелом® и Нолипрелом®-форте не были выявлены достоверные изменения в содержании липидов, глюкозы, инсулина в плазме крови. Повышенные показатели агрегации тромбоцитов достоверно улучшились на фоне терапии.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали хороший антигипертензивный эффект препаратов в течение суток, метаболическую нейтральность.

Ключевые слова: метаболический синдром, низкодозовая комбинированная терапия, артериальная гипертензия, агрегация тромбоцитов, метаболическая нейтральность.

Aim. To study clinical, hemodynamic, and metabolic effects of 12-week therapy with Noliprel® (perindopril 2 mg plus indapamide 0.625 mg) in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. Twenty-five patients with AH and MS were enrolled in the study. At baseline, as well as after 12 weeks of Noliprel® and Noliprel Forte® therapy, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), metabolic and hemostatic parameters' assessments were performed.

Results. Twelve-week therapy with Noliprel® and Noliprel Forte® resulted in decrease of circadian BP, day- and night-time pressure load indices, and BP bi-phase profile normalization. Treatment with Noliprel® and Noliprel Forte® did not significantly influence plasma levels of lipids, glucose, or insulin. Initially increased platelet aggregation substantially improved during the treatment.

Conclusion. The results obtained demonstrate good antihypertensive effects during the whole day, and metabolic neutrality for both medications.

Key words: Metabolic syndrome, combined low-dose therapy, arterial hypertension, platelet aggregation, metabolic neutrality.

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее распространенных форм патологии сердечно-сосудистой системы. Частота АГ среди населения планеты составляет ~ 25%. По данным эпидемиологических исследований в России, проведенных за последние 20 лет, АГ выявлена у 39,2% мужчин и у 41,1% женщин. АГ относится к наиболее значимым факторам риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний: 35-45% случаев заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии непосредственно связаны с АГ. Результаты клинических исследований последних лет продемонстрировали, что АГ в сочетании с метаболическими нарушениями ускоряет развитие атеросклероза мозговых сосудов и коронарных артерий, нефро-, ретинопатии и распространенной микроангиопатии, создавая тем самым повышенный риск осложнений, инвалидности и преждевременной смерти [1].

В 1988г Reaven GM описал симптомокомплекс, включающий гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), низкое содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и АГ, которому дал название «синдром X», впервые высказав предположение, что в основе всех этих изменений лежит инсулинорезистентность (ИР) с компенсаторной ГИ [2]. В 1989г Kaplan N дополнительно выделил абдоминальное ожирение (АО) как важнейший этиологический фактор формирования ИР и, объединив его с АГ, сахарным диабетом (СД) и гипертриглицеридемией (ГТГ), ввел понятие «смертельный квартет» [3]. В настоящее время для обозначения названной патологии чаще используется понятие «метаболический синдром» (МС), предложенный Henefeld M и Leonhardt W в 1980г [4]. Распространенность этого симптомокомплекса приобретает характер эпидемии, и в некоторых странах, в т.ч. России, наблюдается у 25-35% взрослого населения.

Проблема фармакотерапии АГ у больных с МС особенно актуальна, т.к. антигипертензивные препараты, которые при длительном применении воздействуют на метаболические показатели, могут повлиять на эффективность профилактики возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Впервые о значимости метаболических эффектов антигипертензивных препаратов стали говорить после известного мета-анализа,

посвященного изучению эффективности β -адреноблокаторов и диуретиков в плане предупреждения ССО [5]. Установлено, что указанные препараты эффективно снижают частоту мозговых инсультов (МИ) и в меньшей степени (на 14-16% ниже, чем в группе плацебо), ишемической болезни сердца (ИБС). Учитывая, что последнее осложнение АГ является основным, эффективность такой терапии АГ в целом была признана недостаточной. Среди основных причин этого явления рассматривались отрицательные метаболические эффекты β -адреноблокаторов и диуретиков, которые могли нивелировать положительный эффект снижения артериального давления (АД) [6]. К отрицательным эффектам β -адреноблокаторов и диуретиков относят усугубление ИР, ухудшение липидного профиля, НТГ. С тех пор к требованиям, которые предъявляются к антигипертензивным препаратам, добавилась метаболическая нейтральность, что подразумевает степень воздействия препарата на уровень липидов и глюкозы в плазме крови и ИР. В последние годы распространилось мнение о том, что современный антигипертензивный препарат должен не только адекватно снижать АД, но и по возможности корригировать дисфункцию эндотелия, которая рассматривается в качестве ранней фазы развития атеротромбоза [7,8]. Этот факт необходимо учитывать при выборе препарата, снижающего АД, у больных с МС, т.к. ГИ, ГТГ и гипергликемия повреждают эндотелий сосудистой стенки, способствуя тем самым адгезии и агрегации тромбоцитов (АТр) и отложению фибрина.

Основными патогенетическими механизмами формирования АГ при МС являются:

- стимуляция симпатoadреналовой системы (САС);
- стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- блокада трансмембранных ионообменных механизмов с повышением содержания внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} , уменьшением K^+ (увеличение чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям);
- повышение реабсорбции Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона (задержка жидкости с развитием гиперволемии);
- стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение

артериол и увеличение сосудистого сопротивления).

Исходя из всех выше изложенных аспектов патогенеза формирования АГ при МС идеальный антигипертензивный препарат должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки, не иметь отрицательных метаболических эффектов, одновременно воздействовать на все патогенетические звенья АГ и обладать целым рядом протективных эффектов — кардио-, нефро-, вазопротекция, с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз.

Современная концепция патогенеза АГ привлекла пристальное внимание к комбинированной терапии с использованием в первую очередь фиксированных низкодозовых комбинаций антигипертензивных средств. Комбинация низких доз двух препаратов из различных классов позволяет получить более выраженный антигипертензивный эффект, при снижении вероятности развития дозозависимых побочных реакций.

Преимущества комбинированной терапии обеспечиваются не только за счет различных механизмов действия компонентов, но и блокады систем контррегуляции, которые могут снижать антигипертензивный эффект каждого из компонентов. Одной из распространенных во всем мире, достаточно типичных и эффективных комбинаций считается комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретика, обеспечивающая воздействие на два патофизиологических механизма АГ: реабсорбция Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона и состояние РААС. Диуретики способствуют уменьшению объема циркулирующей крови посредством усиления натрийуреза, в то время как ИАПФ предупреждают образование ангиотензина II и уменьшают резистентность периферических сосудов и крупных артерий, в т.ч. в органах-мишенях — сердце и почках. Комбинация ИАПФ и диуретика демонстрирует комPLEMENTARность механизмов действия обоих препаратов и является обоснованной. Эффективность комбинированной терапии обеспечивается синергизмом действия препаратов: ИАПФ индуцирует значительное большее снижение АД тогда, когда происходит активация РААС, которая наблюдается при сопутствующем

назначении диуретика. ИАПФ потенцируют натрийурез, индуцированный диуретиками, и помогают преодолеть реактивный выброс ренина в ответ на прием диуретика [9].

В настоящее время необходимость применения низкодозовой комбинированной терапии у большинства пациентов с АГ является общепризнанной и рекомендуется международными руководствами (ОНК-VI и ВОЗ/МОАГ) в качестве начального этапа лечения больных АГ [10-11].

В рамках нового подхода к лечению больных АГ [10] было предпринято изучение клинических, гемодинамических и метаболических эффектов 12-недельного применения препарата Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция) у больных АГ и с наличием МС.

Нолипрел® (периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг) — первый и единственный в России низкодозовый, комбинированный, антигипертензивный препарат в фиксированной форме. Его принципиальным отличием является использование компонентов в дозах, существенно меньших, по сравнению с применяемыми в режиме монотерапии. В литературе представлены результаты, убедительно свидетельствующие об эффективности применения Нолипрела® для лечения больных АГ [12-16]. В то же время отсутствуют данные о применении Нолипрела® у больных АГ, у которых имеет место МС. Выяснению этого вопроса и посвящено исследование.

Материал и методы

В исследование были включены 25 больных, 13 мужчин и 12 женщин, в возрасте 30-65 лет (средний возраст $53, \pm 8,9$) с нелеченной или неэффективно леченной АГ I-II степеней по классификации ВОЗ. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, клапанными пороками сердца, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, кроме СД 2 типа, бронхиальной астмой, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, недостаточностью кровообращения (НК), стабильной или нестабильной стенокардией, а также инфарктом миокарда (ИМ).

В ходе исследования проводили антропометрическое обследование, выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), электрокардиографию (ЭКГ). Антропометрическое обследование предусматривало измерение роста (Р, м), массы тела (М, кг), окружности талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см), а также определение индекса массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$). При ИМТ $25,0-29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ отмечали избыточную МТ, при ИМТ $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$ — ожирение. АО устанавливали в тех случаях, когда отношение $\text{ОТ}/\text{ОБ} >0,9$. Для СМАД использовали амбулаторную систему мониторинга АД BR-102 фирмы "Schiller AG". Регистрировали АД в дневное время суток

(6-22 ч) каждые 15 мин, ночью (22-6 ч) каждые 30 мин. Оценивали следующие показатели СМАД: средние значения АД, пульсовое АД (ПАД), вариабельность (Вар) АД — стандартное отклонение от средней величины, «нагрузку АД», и суточный индекс (СИ). Средние значения АД вычисляли автоматически как среднеарифметические показатели среднего систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за 24 часа, а также за дневной и ночной периоды контроля. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) — проценту измерений, в которых АД превышало норму отдельно для каждого времени суток: 140/90 мм рт.ст. в активный период и 120/80 мм рт.ст. — в пассивный, и «индексу площади», который определяли по площади фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и прямой нормального АД. В зависимости от величины СИ выделяли следующие группы больных: “dipper” — 10-20%, “non-dipper” — <10%, “over-dipper” — >22%, “night-peaker” — отрицательное значение СИ. Верхними границами нормы Вар дневного и ночного САД считали 15,7 и 15,5 мм рт.ст. соответственно, ДАД — 13,1 и 12,7 мм рт.ст. соответственно. ПАД определяли как разницу между САД и ДАД. Показатели > 53 мм рт.ст., расценивали как неблагоприятные.

В сыворотке крови, полученной из локтевой вены, утром после 12-часового голодания, определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ферментативным методом с использованием наборов фирмы “Roche/Hitichi”. Содержание инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием набора фирмы “DSL” (США). Состояние ГИ отмечали в случаях повышения уровня инсулина натощак > 12,5 мкЕД/мл. Состояние ИР оценивали по индексу чувствительности

к инсулину (индекс Саго F) [17], который равен отношению глюкоза крови/инсулин крови (в норме он > 0,33). Уровень глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием наборов реактивов «Глюкоза-АГАТ» (Москва). Для оценки АТр использовали количественный метод с применением агрегометров типа «Биола». В качестве индуктора АТр использовали аденозиндифосфат (АДФ) и ристоцитин фирмы «НПО Ренам». В исследовании для диагностики МС были использованы рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США, опубликованные в 2001г [18]. Выделены следующие основные компоненты МС:

- АО — окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см,
- ТГ > 1,69 ммоль/л,
- ХС ЛВП: мужчины < 1,29 ммоль/л, женщины < 1,04 ммоль/л,
- АД > 130/85 мм рт.ст.,
- глюкоза крови натощак > 6,1 ммоль/л.

Диагноз МС устанавливали при наличии 3 или более указанных признаков. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием параметрического метода сравнения попарно сопряженных величин и непараметрического критерия (χ^2).

Больным, получавшим ранее антигипертензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование отменяли все антигипертензивные препараты. Всем больным, включенным в исследование, назначали Нолипрел® по одной таблетке утром до еды. Все исследования проводились до начала лечения, через 3-4 недели и через 12 недель после начала приема Нолипрела®.

Таблица 1

Результаты суточного контроля АД до и на фоне терапии Нолипрелом®

Показатели	Исходные	1 мес. после курса	3 мес. после курса
Средние			
САД (мм рт.ст.)	165,8± 3,4	145,6±1,8	136,5±1,76*
ДАД (мм рт.ст.)	103,2±1,47	92,8±1,6	87,2±1,16*
Дневные			
САД (мм рт.ст.)	162,4±1,6	146,2±3,4	135,5±1,8*
ДАД (мм рт.ст.)	89,4±2,8	82,6±2,8	80,7±1,6
ПАД (мм рт.ст.)	70,0±1,4	63,0±1,8	58,2±2,1*
Вар САД (%)	17,9±1,7	16,1±1,4	12,5±1,1
Вар ДАД (%)	12,5±1,5	11,25±1,1	7,5±0,67*
ИВ САД (%)	47,8±1,4	43,0±0,9	31,6±0,3*
ИВ ДАД (%)	46,7±1,7	39,0±2,2	29,3±1,2*
Ночные			
САД (мм рт.ст.)	142,6±2,1	138,3±2,9	129,4±0,7*
ДАД (мм рт.ст.)	95,5±1,9	85,9±1,7	78,1±2,3*
ПАД (мм рт.ст.)	48,2±3,1	48,0±1,2	47,2±1,7
Вар САД (%)	11,9±1,3	11,1±0,8	10,8±1,3
Вар ДАД (%)	8,8±1,2	7,9±1,0	7,3±0,7
ИВ САД (%)	58,8±2,1	42,9±1,6	30,1±1,3**
ИВ ДАД (%)	65,3±1,9	58,8±2,3	29,1±1,3**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ (по сравнению с исходными величинами).

Результаты

Все включенные в исследование больные закончили его, каких-либо побочных эффектов проводимой терапии не наблюдалось.

Исходно в группе включенных в исследование больных АД составило в среднем 165,8/103,2 мм рт.ст. (таблица 1). Отсутствие выраженного двухфазного ритма наблюдали у 14 пациентов (56%). Необходимо отметить, у этих больных «нагрузка давлением» зафиксирована преимущественно в ночное время и была более длительной ДАД. Через один месяц САД снизилось на 12,2%, через 3 месяца – на 17,6% (во всех случаях $p < 0,01$). ДАД в те же сроки снизилось на 10,0% и 13,7% соответственно (во всех случаях $p < 0,01$). Целевые уровни АД были достигнуты у 18 (72%) пациентов на 4–6 неделе терапии. У 5 (20%) больных Нолипрел® не оказал выраженного антигипертензивного эффекта при приеме препарата в течение месяца, что заставило назначить больным Нолипрел®-форте (4 мг периндоприла + 1,25 мг индапамида), который привел к снижению АД уже в течение недели. Таким образом, к концу 12 недели был достигнут хороший антигипертензивный эффект у всех пациентов. В результате лечения достоверно улучшились показатели суточного ритма АД – число пациентов с отсутствием двухфазного ритма уменьшилось до 6. Снизилась степень нагрузки давлением и нормализовалась Вар САД в дневные часы. ПАД через 12 недель снизилось до нормальных величин. Частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне лечения достоверно не изменилась. Нарушения сердечного ритма синоатриальной и атриовентрикулярной про-

водимости, автоматизма, изменения комплекса QRS, сегмента ST и зубца Т отсутствовали.

После лечения Нолипрелом® не было отмечено достоверных изменений в содержании липидов, глюкозы, инсулина в плазме крови, что свидетельствует о метаболической нейтральности этого препарата в отношении указанных показателей (таблица 2). До лечения концентрации липидов в плазме крови составили: ОХС – $6,04 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС ЛВП – $1,59 \pm 0,07$ ммоль/л, ТГ – $2,02 \pm 0,28$ ммоль/л, после лечения – $6,1 \pm 0,16$, $1,51 \pm 0,08$, $1,8 \pm 0,19$ соответственно. Уровень глюкозы в крови до лечения – $6,37 \pm 0,38$ ммоль/л, после – $5,69 \pm 0,41$; инсулина до лечения – $26,9 \pm 3,33$, после лечения – $21,3 \pm 3,8$. При исследовании системы гемостаза у больных МС обращает на себя внимание рост показателей АТр, которые достоверно улучшились на фоне терапии Нолипрелом®: до лечения АТр с АДФ – $62,3 \pm 3,4$, после – $56,8 \pm 2,2$ ($p < 0,05$), с ристоцетином – $86,4 \pm 3,48$ и $65,63 \pm 2,1$ соответственно ($p < 0,001$) (таблица 3).

Обсуждение

Выбор антигипертензивного препарата у больных, страдающих АГ с наличием МС, не прост. Одной из основных задач является применение препарата с максимально возможным антигипертензивным действием и с минимальными побочными эффектами на различные звенья метаболизма. Наличие МС у больных АГ является крайне неблагоприятным фоном, т.к. усугубление метаболических нарушений, некоторые из которых затрагивают и эндокринные функции организма,

Таблица 2

Динамика метаболических показателей при лечении Нолипрелом®

Показатель	До лечения	3 мес.
ИМТ, кг/м ²	$30,1 \pm 3,6$	$29 \pm 5,4$
Натрий, ммоль/л	$140,57 \pm 0,61$	$139,77 \pm 0,61^{**}$
Калий, ммоль/л	$4,4 \pm 0,03$	$4,18 \pm 0,23^{**}$
ОХС, ммоль/л	$6,04 \pm 0,21$	$6,1 \pm 0,16^{**}$
ТГ, ммоль/л	$2,02 \pm 0,28$	$1,8 \pm 0,19^{**}$
ХС ЛНП крови, ммоль/л	$65,6 \pm 3,94$	$61,7 \pm 4,26^{**}$
ХС ЛВП крови, ммоль/л	$1,59 \pm 0,07$	$1,51 \pm 0,08^{**}$
Глюкоза крови, ммоль/л	$6,37 \pm 0,38$	$5,69 \pm 0,41^{**}$
Инсулин крови, мкЕД/мл	$26,9 \pm 3,33$	$21,3 \pm 3,8^{**}$

Примечание: ** - $p > 0,05$; ХС ЛНП – ХС липопroteидов низкой плотности.

Таблица 3

Динамика показателей системы гемостаза при лечении Нолипрелом®		
Показатель	До лечения	3 мес.
АЧТВ	39,0±2,1	39,0±2,1
Протромбиновое отношение	0,9±1,1	0,9±1,1
Фибриноген	3,8±2,3	3,8±2,3
РФМК	3,34±1,8	3,34±1,8
АТр с АДФ	62,3±3,4	56,8±2,2*
АТр с ристоцитином	86,4±3,46	65,63±2,1***

Примечание: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

может привести к развитию тяжелых последствий. В настоящем исследовании назначение Нолипрела® позволило получить весьма выраженный антигипертензивный эффект у 80% пациентов. Следует при этом отметить, что прием больными Нолипрела® способствовал улучшению показателей липидного и углеводного обменов и оказал благоприятное воздействие на АТр. Последнее обстоятельство очень важно, т.к. указывает на снижение риска развития тромбоэмболических осложнений, столь опасных у больных АГ. Отмеченные эффекты Нолипрела® являются весьма положительными, особенно с учетом длительности лечения больных АГ при наличии у них МС.

Вместе с тем необходимо отметить, что у 5 (20%) больных Нолипрел® не оказал выраженного антигипертензивного действия при приеме препарата в течение месяца. Примечательно, что у всех этих больных имел место резко выраженный МС, который не позволил реализоваться антигипертензивному эффекту Нолипрела®, назначенному в обычных дозах. Следует также отметить отсутствие у этих больных циркадного ритма АД, что является неблагоприятным фактором, т.к. у таких пациентов

повышается риск развития ССО. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных со значительными нарушениями метаболизма жиров и углеводов следует назначать Нолипрел® в более высоких дозах, т.е. Нолипрел®-форте.

Таким образом, результаты проведенного исследования весьма убедительно показали, что фиксированная низкодозовая терапия Нолипрелом® безопасна, эффективна и удобна для пациентов с АГ при наличии у них МС.

Выводы

- Терапия Нолипрелом® у больных АГ с наличием МС привела к достоверному снижению АД в течение трех месяцев, нормализации ИВ в дневное и ночное время и нарушенного двухфазного профиля АД.
- Лечение Нолипрелом® оказалось эффективным у 80% больных.
- У 20% пациентов, у которых был диагностирован резко выраженный МС, эффект был достигнут только при применении Нолипрела®-форте.
- Препарат Нолипрел® хорошо переносится больными, удобен для приема, что определило высокую приверженность пациентов лечению.

Литература

1. Ritz E, Hasslacher C, Mann J, Guo Ji-Jhen. Hypertension and vascular disease as complications of diabetes. J Hypertens 1997; 7: 233-40.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
3. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-20.
4. Henefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. Deutsch Ges Wes 1980; 36: 545-51.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfounded randomized drug trials in an epidemiologic context. Lancet 1990; 335: 827-38.
6. Metabolic aspects of Hypertensions. Ed. Norman M. Kaplan. London (UK): Science Press 1994.
7. Taddei S, Virdis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. Medicographia 1999; Issue 59; 21: 22-9.
8. Schiffrin EL, Hayoz D. Angiotensin II Receptor antagonists. Eds. M. Epstein, H.R. Brunner. Philadelphia: Hanley Belfus INC 2001; 279-89.
9. Chalmers J. The importance of drug combinations for effective control of hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 875-84.

10. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
11. WHO-ISH Guidelines Sub-Committee. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of mild hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
12. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chatang C. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertens 2000; 18: 327-37.
13. Determination of the optimal oral dose of perindopril (2,4 or 8 mg) in combination with indapamide (0.625, 1.25 or 2.5 mg) for 8 weeks in patients with mild-to-moderate essential hypertension. Randomized double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Expert report. May 1996.
14. Myers MG, Asmar R, Leenen FHH, Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension – a dose response study of perindopril and indapamide. J Hypertens 2000; 18: 317-25.
15. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T, et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to moderate hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21(7): 1097-110.
16. Machnig T, Engals Henneke KH, et al. Ambulatory blood pressure monitoring: significance of blood pressure variability for progression of heart hypertrophy. Cardiology 1993; 82(3): 187-91.
17. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 691-5.
18. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2001. NIH Publication 01-3670.

Поступила 01/04-2005

Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере московской популяции

Р.Г. Оганов¹, В.К. Лепакхин², С.Б. Фитилев², А.М. Левин², И.И. Шкробнева², Ю.Ю. Титарова², С.В. Громаковская²

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава;

²Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Secondary prevention of coronary heart disease in Moscow-population patients with myocardial infarction

R.G. Oganov¹, V.K. Lepakhin², S.B. Fitilev², A.M. Levin², I.I. Shkrebneva², Yu.Yu. Titarova², S.V. Gromakovsaya²

¹State Research Center For Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation;

²Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia.

Цель. Оценить степень выполнения рекомендаций международных руководств российской клинической практикой в области терапии и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на примере московской популяции.

Материал и методы. Случайным образом отобраны 5 тыс. амбулаторных карт больных, посетивших московский городской кардиодиспансер в 2001г, среди них выявлено 623 пациента, перенесших когда-либо ИМ. По данным, приведенным в амбулаторных картах, анализировались распространенность основных факторов риска (ФР) ИБС у этих пациентов, медикаментозная терапия, частота использования инвазивных методов диагностики и инвазивной терапии ИБС и отражения в амбулаторных картах рекомендаций по вторичной профилактике ИБС.

Результаты. Выявлено недостаточное внимание московских специалистов к основным ФР ИБС. Обнаружены несоответствия международным рекомендациям при назначении препаратов основных профилактических групп – статинов, антитромбоцитарных средств, использовании эффективных доз антигипертензивных препаратов, необоснованное применение антагонистов кальция дигидропиридинового ряда первого поколения. Остается низким уровень использования инвазивных методов диагностики и лечения ИБС по сравнению с экономически развитыми странами Европы и мира.

Заключение. Отмечено значительное несоблюдение международных рекомендаций в области вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших ИМ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, вторичная профилактика, терапия.

Aim. To assess the implementation of international guidelines on coronary heart disease (CHD) treatment and secondary prevention into Russian clinical practice, by examining Moscow- population patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. Five thousand out-patient medical cards of the individuals, who attended the Moscow City Cardiology Dispanser in 2001, were randomly selected. Among them, 623 patients had MI in anamnesis. According to medical documents data, the prevalence of CHD risk factors (RF), drug therapy administered, invasive CHD diagnostics and treatment, and CHD secondary prevention advice, were analyzed.

Results. Among Moscow physicians, inadequate awareness on CHD RF was observed. International guidelines were not followed: in particular, under-treatment with statins, antiplatelet agents, effective doses of antihypertensives, as well as over-treatment with first-generation calcium antagonists, were registered. Invasive CHD diagnostics and treatment were still used rarely, comparing to developed countries in Europe and worldwide.

Conclusion. In the area of CHD secondary prevention for MI patients, a huge gap between international guidelines and actual clinical practice was observed.

Key words: Coronary heart disease, myocardial infarction, secondary prevention, therapy.

© Коллектив авторов, 2005

e-mail: oganov@online

clphtest@yandex.ru

Заболеваемость и смертность в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом и от ишемической болезни сердца (ИБС) в частности по-прежнему выше, чем в развитых странах мира и, к сожалению, не имеют тенденции к снижению. Одним из мощных резервов улучшения состояния дел в этой области является изменение отношения отечественных специалистов к современным принципам терапии и вторичной профилактики ИБС.

В некоторых странах мира и Европы пристальное внимание врачей к проблемам вторичной профилактики ИБС позволило существенно снизить смертность от ССЗ и реально улучшить статистику в этой области. Демонстрацией интереса к проблеме вторичной профилактики ИБС стали исследования EUROASPIRE I (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events I) и EUROASPIRE II, выполненные в рамках Euro Heart Survey Programme под эгидой Европейского общества кардиологов. Исследование EUROASPIRE I проводилось в 1995–96 гг в 9 европейских странах (Венгрия, Германия, Испания, Италия, Нидерланды, Словения, Финляндия, Франция, Чехия), а идентичное ему исследование EUROASPIRE II — в 1999–2000 гг в 15 европейских странах (дополнительно к перечисленным — Бельгия, Великобритания, Греция, Ирландия, Польша, Швеция). Российская Федерация (РФ) в обоих проектах участия не принимала. Оба исследования посвящены вопросам реального выполнения требований европейских руководств по вторичной профилактике ИБС.

Целью настоящей работы является изучение реального положения дел с терапией и вторичной профилактикой ИБС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в Москве, оценка степени выполнения рекомендаций международных руководств в этой области [1–4], а также попытка сравнительного анализа отечественного опыта с опытом мировой практики.

Материалы и методы

Исследование ДТП-ИМ (Диагностика, Терапия, Профилактика Инфаркта Миокарда) является самостоятельным разделом проведенного авторами на базе московского городского кардиодиспансера (МГКД) исследования ДТП, в ходе которого проанализированы 5000 случайным образом отобранных амбулаторных карт пациентов, посетивших МГКД в 2001 г. Это составило 20% от общего числа пациентов, которые посетили МГКД за этот год. В электронную базу данных была внесена вся

информация о пациентах до направления в МГКД и на момент первого посещения кардиодиспансера в 2001 г. Основными критериями включения пациентов в исследование были:

- посещение кардиодиспансера в 2001 г (пациенты направлялись на консультацию врачами районных поликлиник различных территориально-административных округов Москвы);
- ИМ в анамнезе до 2001 г (на основании записи в амбулаторной карте, сделанной врачом кардиодиспансера);
- отсутствие ИМ, инсульта (МИ) или госпитализаций по поводу ССЗ в течение 6 месяцев до первого посещения кардиодиспансера в 2001 г;
- отсутствие информации об участии в клинических испытаниях в течение 2000–2001 гг.

При изучении амбулаторных карт анализировались следующие данные:

- антропометрические показатели: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ);
- данные о наследственной предрасположенности к ИБС и образе жизни пациентов — отношение к курению, физическая активность (ФА), соблюдение диеты;
- артериальное давление (АД);
- лабораторные показатели: уровень общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), содержание сахара в крови;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- проводимая терапия: аспирин, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -блокаторами, гиполипидемическими средствами, другими группами препаратов;
- использование инвазивных методов диагностики — коронароангиография (КАГ) и методов реваскуляризации — коронарная ангиопластика (КАП) и аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Практика применения инвазивных методов диагностики и терапии сравнивалась с данными американской статистики, а остальные показатели — с европейскими исследованиями EUROASPIRE I и EUROASPIRE II [5–10]. В качестве сравнения была использована одна из четырех изучаемых групп пациентов, а именно лица, перенесшие ИМ и проходившие процедуру анкетирования не ранее, чем через полгода после этого события.

Результаты и обсуждение

В исследование ДТП-ИМ были включены 623 пациента, перенесших хотя бы один ИМ в возрасте 25–82 года. Средний возраст всех пациентов в популяции — $58,8 \pm 9,6$ лет (медиана 59); возраст мужчин — $57,0 \pm 9,3$ (56) лет; возраст женщин — $62,4 \pm 9,3$ (63) лет. Возраст первого ИМ у всех пациентов популяции — $53,2 \pm 9,5$ (52); у мужчин — $51,3 \pm 8,9$ (51); у женщин — $57,4 \pm 9,5$ (58). Различия по возрасту и по возрасту первого ИМ между мужчинами и женщинами статистически достоверны. Сравнительные данные о половозрастном составе

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту в сравниваемых исследованиях

Возраст пациентов (лет)	Число пациентов (%)		
	ДТП-ИМ	EUROASPIRE-1#	EUROASPIRE-2#
< 51	20,2	23,1	21,7
51-60	35,3	33,8	34,3
61-70	31,0	43,1	44,0
> 71	13,5	*	*

Примечание: # - данные по всем пациентам, включенным в исследования EUROASPIRE-1 и EUROASPIRE-2, а не только из группы ИМ; * - в исследования EUROASPIRE-1 и EUROASPIRE-2 включались пациенты не > 70 лет.

Таблица 2

Процент женщин в разных возрастных группах

Возраст пациенток (лет)	Число женщин (%)		
	ДТП-ИМ	EUROASPIRE-1#	EUROASPIRE-2#
< 51	15,9	15,8	19,4
51-60	24,5	21,6	21,3
61-70	43,0	31,9	29,9
> 71	53,6	_*	_*
Во всей популяции	32,4%	24,7%	24,7

Примечание: # - данные по всем пациентам, включенным в исследования EUROASPIRE-1 и EUROASPIRE-2, а не только из группы ИМ; * - в исследования EUROASPIRE-1 и EUROASPIRE-2 включались пациенты не > 70 лет.

Таблица 3

Внимание, уделяемое врачами основным ФР, в Москве и ряде Европейских стран

Информация, внесенная в медицинскую документацию	Число записей (%)		
	Москва (амбулаторные карты)	EUROASPIRE II (истории болезни при поступлении)	EUROASPIRE II (эпикризы при выписке)
Данные о наследственной предрасположенности к ИБС	40,1	НД	НД
Отношение пациента к курению	49,3	87,5	66,8
Степень ФА пациента	49,4	НД	НД
Вес и рост пациента	18,1	58,2	27,5
Текущие значения АД	99,5	97,2	57,6
Результаты хотя бы одного измерения содержания ОХС в крови	45,6	67,9	52,6
Результаты хотя бы одного измерения содержания ХС ЛНП	22,0	НД	НД
Результаты хотя бы одного измерения содержания ХС ЛВП	22,6	41,9	НД
Результаты хотя бы одного измерения содержания ТГ	34,7	НД	НД
Значения всех компонентов липидного профиля	21,3	НД	НД
Результаты хотя бы одного измерения содержания глюкозы в крови	31,8	НД	НД

Примечание: НД — нет данных.

исследуемых популяций в Европе и России приведены в таблицах 1 и 2.

Среди московских пациентов 52,6% имели инвалидность. Более одного ИМ перенесли 13,8% пациентов; у 88,3% в диагнозе фигурировала стабильная стенокардия, у 78,7% — недостаточность кровообращения (НК), у 77,7% — артериальная гипертензия (АГ), у 9% — сахарный диабет (СД), 4,7% пациентов перенесли МИ.

Внимание к факторам риска. В таблице 3 представлены данные об отношении врачей к выявлению факторов риска (ФР) у пациентов и их отражению в медицинской документации.

Распространенность ФР в популяции пациентов, перенесших ИМ. В настоящем исследовании вся информация о пациентах была взята только из амбулаторных карт. Из приведенных в таблице 3 данных ясно, что информация о ФР присутствовала далеко не во всех случаях.

В амбулаторных картах 19,3% пациентов отмечена отягощенная наследственность по ИБС, т.е. наличие ИБС у ближайших кровных родственников пациента в любом возрасте, у 20,9% пациентов отсутствовала наследственная предрасположенность к ИБС. В амбулаторных картах остальных пациентов никаких сведений по этому поводу не было.

В амбулаторных картах 41,3% пациентов отмечена недостаточная ФА, у 8,2% больных указывается, что он ведет физически активный образ жизни. Амбулаторные карты остальных пациентов данные по этому поводу не содержали.

В амбулаторных картах указано, что 29,1% пациентов курят и 20,2% не курит. В остальных картах никакой информации по этому поводу не было.

СД указан в диагнозах 9,0% пациентов (в исследовании EUROASPIRE I таких пациентов 18,7%, в исследовании EUROASPIRE II — 19,0%). Существует информация, что в ряде европейских стран СД распространен чаще, чем в РФ, однако следует иметь в виду, что в России есть определенные проблемы со своевременной диагностикой этого заболевания.

В таблице 4 представлены медианы основных показателей пациентов в исследуемых популяциях.

Достижение целевых уровней основных показателей. Международными руководствами, имеющимися на момент исследования (2001г), установлены следующие целевые значения основных характеристик:

- для ИМТ — $< 25 \text{ кг/м}^2$,
- для САД — $< 140 \text{ мм рт.ст.}$,
- для ДАД — $< 90 \text{ мм рт.ст.}$,
- для ОХС в крови — $< 5,0 \text{ ммоль/л}$,
- для ЛНП — $< 3,0 \text{ ммоль/л}$.

Что касается целевых значений для содержания в крови ЛВП, ТГ и глюкозы, то в европейском руководстве 1998г [2] таковые не установлены. Однако в американском руководстве [4] в качестве вторичных целей приводятся следующие целевые уровни:

- для ХС ЛВП — $> 1,0 \text{ ммоль/л}$,
- для ТГ — $< 2,0 \text{ ммоль/л}$,
- для содержания глюкозы в плазме крови — $< 7,0 \text{ ммоль/л}$.

Таблица 4

Значения некоторых характеристик пациентов (медианы)

Исследуемые показатели	ДТП-ИМ	EUROASPIRE I	EUROASPIRE II
Возраст (лет)	59	61,1	НД
Вес (кг)	80	НД	НД
Рост (см)	170	НД	НД
ИМТ (кг/м ²)	28,7	27,7	27,8
САД (мм рт.ст.)	140	137	135,5
ДАД (мм рт.ст.)	90	82	82
ОХС (ммоль/л)	5,9	5,33	5,18
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,11	НД	НД
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,10	1,16	1,17
ТГ (ммоль/л)	1,48	НД	1,55
Глюкоза (ммоль/л)	5,3	НД	5,9(ммоль/л)

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; НД — нет данных.

В таблице 5 отражена распространенность отклонения основных параметров от целевых значений.

Показатели ИМТ, липидного профиля и содержания глюкозы в крови известны не для всех московских пациентов. Результаты исследований EUROASPIRE I и EUROASPIRE II, напротив, полностью отражают реальную картину, т.к. эти проекты предусматривали на этапе интервью полное обследование пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о высоком проценте московских пациентов, у которых не удается достичь целевых уровней указанных показателей.

Рекомендации врачей по поводу изменения образа жизни пациентов. В соответствии с международными рекомендациями по вторичной профилактике ИБС [1-4] врач должен при необходимости дать советы по изменению образа жизни: отказ от курения, физически активный образ жизни, изменение режима питания и/или используемой диеты. Это должно быть отражено в медицинской документации.

Записи о том, что пациенту даны рекомендации по отказу от курения, обнаружены только в 4,3% амбулаторных карт, что в 6,7 раза меньше, чем число карт с указанием на курение пациента. Записи с рекомендациями вести активный образ жизни обнаружены в 36,0% случаев; это на 5% меньше числа амбулаторных карт, где фигурирует недостаточная ФА пациента. Наконец, рекомендации специальных

диеты и режима питания обнаружены в 72,1% амбулаторных карт. Для сравнения в исследовании EUROASPIRE II рекомендации по отказу от курения были даны 89,2% курящих пациентов, по увеличению ФА — 69,3%, по изменению диеты — 32,7% пациентов с АГ и 61,9% пациентов с гиперлипидемией. Следует отметить, что обсуждаемые европейские данные получены не по записям в истории болезни, а по опросам пациентов в ходе интервью. Вполне возможно, что во многих случаях московские врачи также давали устные рекомендации, однако никак не отражали этот факт в амбулаторных картах.

Назначение препаратов основных профилактических групп. Международные руководства по первичной и вторичной профилактике ИБС к медикаментозным средствам профилактики относят антитромботические средства, β -блокаторы, ИАПФ, средства липид-снижающей терапии, из которых наибольшее значение имеют статины. В таблице 6 приведены данные о назначениях этих групп препаратов пациентам рассматриваемой популяции врачами московских поликлиник (ПК) до направления больного на консультацию в МГКД и врачами КД на момент первого посещения пациента МГКД в 2001г, а также аналогичные данные из исследований EUROASPIRE I и EUROASPIRE II для пациентов, предшествующая госпитализация которых была связана с острым ИМ.

Очевидно, что рекомендациям международных руководств чаще следуют доктора КД, чем врачи московских ПК.

Таблица 5

Пациенты, у которых не были достигнуты целевые уровни основных показателей

	Число пациентов (%)		
	ДТП-ИМ	EUROASPIRE I	EUROASPIRE II
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	70,8	НД	77,1
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	43,4	29,0	30,3
САД ≥ 140 мм рт.ст.	65,3	НД	НД
ДАД ≥ 90 мм рт.ст.	54,3	НД	НД
САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.	70,1	58,3	46,5
САД ≥ 180 и/или ДАД ≥ 105 мм рт.ст.	17,8	6,9	НД
ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л	81,2	84,2	56,4
ОХС $\geq 5,5$ ммоль/л	63,9	49,3	НД
ОХС $\geq 6,5$ ммоль/л	27,1	13,5	НД
ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л	89,8	64,4	НД
ХС ЛВП $\geq 1,0$ ммоль/л	39,0	23,6	24,7
ТГ $\geq 2,0$ ммоль/л	27,7	32,2	29,6

Таблица 6

Сравнительный анализ назначений препаратов основных групп сердечно-сосудистой терапии в сравниваемых исследованиях

Основные группы препаратов	Число пациентов (%)			
	ДТП-ИМ		EUROASPIRE I	EUROASPIRE II
	ПК	МГКД		
Аспирин	49,0	64,2	85,3	86,5
ИАПФ	51,7	70,6	38,6	45,1
β-блокаторы	55,1	69,3	58,2	68,4
Липид-снижающая терапия	4,5	12,4	30,9	60,4
Статины	4,3	12,4	17,4	58,6
Антикоагулянты	0,0	0,0	8,8	8,4
Антигипертензивная терапия	83,7	95,3	86,8	90,6
АК	15,9	18,6	25,8	25,5#
Диуретики	18,1	32,6	16,5	16,8#

Примечание: # - для всех пациентов, а не только после ИМ.

По сравнению с другими странами аспирин врачи московских ПК и КД назначают значительно реже, чем их зарубежные коллеги. Даже в середине 90-х годов ни в одной из стран, принявших участие в исследовании EUROASPIRE I, столь редко аспирин не назначали. Частота применения ИАПФ выше в Москве (и в ПК, и в КД), чем в Европе, а отношение к β-блокаторам не имеет территориальных различий, хотя препараты этой группы используются реже в Великобритании (43,8%), Ирландии и Испании (по 47,3%).

По частоте использования липид-снижающей терапии и статинов московские медики отстают от европейских во много раз, причем не только по сравнению с 2000г, но и с серединой 90-х годов. В свое время публикация результатов исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [12] резко увеличила частоту назначения статинов во всех развитых странах: в Чехии 6,3% в середине 90-х годов vs 38,8% в 2000г, в Венгрии – 6,7% vs 45,2%, Италии – 6,8% vs 57% соответственно. В РФ такого роста по известным причинам не наблюдалось. В сравнении с исследованиями EUROASPIRE I и II антагонисты кальция (АК) назначались в московских ПК и КД в меньшем количестве случаев. Известно [12], что пациентам с предшествующим ИМ не следует рекомендовать лечение короткодействующими АК дигидропиридинового типа, в частности нифедипином. Примерно в половине случаев врачи московских ПК из арсенала АК использовали именно этот препарат, а врачи КД

назначали его каждому четвертому больному, нуждавшемуся в АК.

Инвазивная диагностика и инвазивная терапия ИБС. Количество инвазивных вмешательств у пациентов с предшествующим ИМ в Москве (данные 2001г) и США [11] приведены в таблице 7.

По американским официальным статистическим данным [13] в США в 2001г было ~13,2 млн. больных ИБС, из которых 7,8 млн. перенесли ИМ. В том же году этим пациентам было выполнено > 1,3 млн. диагностических КАГ, > 0,5 млн. АКШ, > 1 млн. КАП. У российских пациентов, перенесших ИМ, КАГ проводилась в 7,7 раза, КАП более чем в 25 раз, а АКШ в ~ 3,7 раза реже, чем американским пациентам, перенесшим ИМ. Процент больных, перенесших ИМ, которым назначают АКГ и КАП, в США продолжает расти, а процент пациентов, которым выполняют АКШ, последние годы немного снижается. Решение данной проблемы в России требует незамедлительных усилий.

Таблица 7

Практика инвазивной диагностики и инвазивной терапии у пациентов с предшествующим ИМ в Москве и США

Виды инвазивных вмешательств	Количество инвазивных вмешательств (%)	
	ДТП-ИМ 2001г	США 2001г
КАГ	8,3	~64
КАП	1,6	~43
АКШ	4,3	~16

В целом, страны с высоким уровнем здравоохранения крайне не удовлетворены состоянием дел в области вторичной профилактики ИБС. Тем не менее, за период между исследованиями EUROASPIRE I и EUROASPIRE II прослеживается определенная положительная динамика, которая реально отражается на ситуации с ССЗ не только в экономически развитых странах, но и государствах Восточной Европы [14].

В РФ этот эффективный рычаг игнорируется и на уровне государства — отсутствие крупномасштабных, регламентированных исследований, бюджетного финансирования специальных программ инвазивных методов диагностики и лечения, информационного обеспечения, и на уровне конкретных специалистов.

Азбучные истины профилактики игнорируются практически по всем пунктам. Внимание, уделяемое московскими врачами ФР, недостаточно от момента их фиксирования в документации, в разъяснительной работе с пациентами, до профессионального стремления к достижению целевых уровней значений рекомендуемых параметров. Внимание врачей к ФР и их коррекции по итогам исследований EUROASPIRE I и EUROASPIRE II признано неудовлетворительным. Отношение московских специалистов к этой проблеме находится на еще более низком уровне.

Идеологи исследований EUROASPIRE I и EUROASPIRE II считают ситуацию с контролем АД в европейских странах крайне неудовлетворительной, т.к. среди больных, получающих антигипертензивную терапию, у половины не удастся достичь целевых значений АД. Положение в Москве более серьезное, несмотря на то, что процент пациентов, принимающих антигипертензивные средства, в Москве выше, чем в европейских странах в 2000г и выше, чем в середине 90-х годов. Вероятно, этот парадокс отчасти объясняется неадекватностью используемых доз базисных препаратов, а также отсутствием внимания к важнейшим ФР АГ — низкой ФА и избыточному весу. В таблице 8 приведены медианы суточных доз наиболее часто назначаемых московскими врачами антигипертензивных препаратов.

Очевидно, что наиболее часто устанавливаются дозы, близкие к минимально эффективным.

Контроль содержания ОХС в Москве осуществляется значительно хуже, чем в Европе. Процент больных с уровнем ОХС $> 5,0$ ммоль/л в обследованной популяции сейчас находится примерно на том же уровне, что в европейских странах в середине 90-х годов. Назначение статинов в Москве в 2001г даже не достигло уровня Европы середины 90-х. Объяснить это только их низкой экономической доступностью вряд ли уместно. Большой резерв в увеличении количества назначений гиполипидемических средств пациентам, перенесших ИМ, заложен в изменении отношения самих врачей к данной проблеме.

Важной профилактической составляющей является антитромбоцитарная терапия. Несмотря на доказанность эффективности применения аспирина, процент его назначения недостаточен.

Таким образом, состояние вторичной профилактики ИБС у московских больных, перенесших ИМ, на 2001г можно оценить как неудовлетворительное. Практически ни один из рекомендуемых алгоритмов вторичной профилактики не используется в полном объеме и достаточно эффективно. Поэтому ожидание улучшения показателей статистики в области вторичной профилактики ССЗ вряд ли реально, если не сделать своевременных выводов и не предпринимать соответствующих усилий.

Таблица 8

Медианы суточных доз наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов в Москве по данным исследования ДТП-ИМ

Название препаратов	Медианы доз (мг)	
	ПК	МГКД
Атенолол	50	50
Эналаприл	10	10
Метопролол	50	50
Периндоприл	2	2
Индапамид	2	2
Каптоприл	25	37,5
Фуросемид	40	40
Гипотиазид	25	25
Фозиноприл	10	10
Амлодипин	5	5
Нифедипин	30	20
Пропранолол	40	60
Верапамил	160	160

Проведенное ретроспективное исследование состояния вопроса в области вторичной профилактики ИБС у московских пациентов, ранее перенесших ИМ, на период 2001г в Москве позволило сделать следующие выводы:

- Московскими специалистами уделялось недостаточное внимание основным ФР ИБС; выявлена низкая активность в области контроля таких показателей, как ИМТ, АД, составляющих липидного профиля, содержания глюкозы в крови, а также низкий процент достижения их целевых уровней.
- Имеются несоответствия международным рекомендациям в области частоты назначения препаратов основных профилактических групп (статинов, антитромботических средств), использования эффективных доз антигипертензивных средств, необоснованного применения АК дигидропиридинового типа первого поколения.
- Остается низким уровень использования инвазивных методов диагностики и лечения ИБС по сравнению с экономически развитыми странами Европы и мира.

Литература

1. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15(10): 1300-31.
2. Pyörälä K, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: European recommendations of the Second Task Force of the European and other Societies on coronary prevention, revived and reinforced. Eur Heart J 1998; 19(10): 1413-5.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice: recommendations of the Third Joint Task Force of the European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24(17): 1601-10.
4. AHA Medical/Scientific Statement. Consensus Panel statement. Preventing Heart Attack and Death in Patients With Coronary Disease. Circulation, 1995; 92: 2-4.
5. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE: A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. Eur Heart J 1997; 18: 1569-82.
6. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur Heart J 2001; 22: 554-72.
7. EUROASPIRE I and II Study Group. Critical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. The Lancet 2001; 357: 995-1001.
8. Mayer O, Simon J, Heidrich Jr, et al. Educational level and risk profile of cardiac patients in the EUROASPIRE II substudy. J Epidemiol Community Health 2004; 58(1): 47-52.
9. EUROASPIRE I and II Study Group. Blood pressure in insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. J Hypertens 2003; 21(10): 1831-40.
10. EUROASPIRE Study Group. Potential for cholesterol lowering in secondary prevention of coronary heart disease in Europe: findings from EUROASPIRE study. Atherosclerosis 2000; 153(2): 505-17.
11. Bertoni AG, Bonds DE, Lovato J, et al. Sex disparities in Procedure Use for Acute Myocardial Infarction in the United States, 1995 to 2001. Am Heart J 2004; 147(6): 1054-60.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study. Lancet 1994; 344: 1383-9.
13. Heart Disease and Stroke Statistics — 2004 Update. American Heart Association.
14. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D, et al. The Burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18(8): 1231-48.

Поступила 04/05-2005

Роль домашнего мониторинга электрокардиограммы методом аутотрансляции в диагностике аритмий сердца у больных в постинфарктном периоде в амбулаторных условиях

О.К. Рыбак, М.Р. Шамьюнов, Ю.Н. Шигин, Я.П. Довгалеvский*, А.А. Свистунов*

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии; *Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Out-patient, auto-translation ECG home monitoring in cardiac arrhythmias diagnostics among myocardial infarction patients

О.К. Rybak, M.R. Shamyunov, Yu.N. Shigin, Ya.P. Dovgalevsky*, A.A. Svistunov*

Saratov Research Cardiology Institute. Saratov, Russia; *Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Анализ эффективности использования домашнего мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) (home monitoring) методом аутотрансляции (АТ) ЭКГ, для раннего выявления и дифференциальной диагностики нарушений ритма сердца (НРС) и контроля эффективности проводимой антиаритмической терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на амбулаторном этапе наблюдения.

Материал и методы. Представлены результаты наблюдения 136 больных, перенесших Q-ИМ. 70 больных в течение 6 месяцев пользовались АТ ЭКГ; режимы: «по состоянию», «с заданной временной дискретностью». 68 пациентов проходили реабилитацию у районного кардиолога по общепринятой методике. По клинической тяжести и проводимому лечению (аспирин, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нитраты и др. по показаниям) группы были сопоставимыми.

Результаты. В группе АТ ЭКГ достоверно чаще наблюдались НРС, в т.ч. потенциально опасные, что позволяло проводить более адекватную антиаритмическую терапию. Частота случаев внезапной смерти (ВС) составила 27,2% в группе АТ ЭКГ, в контрольной группе — 40% от общего числа летальных исходов по группам.

Заключение. АТ ЭКГ как вариант домашнего мониторинга ЭКГ значительно расширяет возможности диагностики и лечения аритмий в амбулаторных условиях у больных, перенесших ИМ, и может способствовать уменьшению числа случаев ВС у больных в ближайшем постинфарктном периоде.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аутотрансляция ЭКГ, домашний мониторинг, нарушения ритма сердца.

Aim. To analyze efficacy of out-patient, auto-translation (AT) ECG home monitoring for early, differential diagnostics of cardiac arrhythmias (CA) and antiarrhythmic treatment control in myocardial infarction (MI) patients.

Material and methods. The follow-up results for 136 Q-MI patients are presented. In 70 individuals, AT ECG was performed for 6 months, in “state-adjusted” and “set discrete time” regimens. Sixty-eight patients underwent standard rehabilitation, controlled by out-patient cardiologists. Both groups were comparable by clinical severity and administered treatment (aspirin, beta blockers, ACE inhibitors, nitrates, etc.).

Results. In AT ECG group, CA (including potentially dangerous CA) were registered more often, that gave a chance to correct antiarrhythmic therapy. Sudden death (SD) incidence reached 27.2% in AT ECG group, and 40% in control group (percentage from all-cause mortality group rates).

Conclusion. AT ECG, as a variant of ECG home monitoring, substantially widens perspectives for out-patient CA diagnostics and management in MI patients, and possibly decreases SD incidence in early post-MI period.

Key words: Myocardial infarction, ECG auto-translation, home monitoring, cardiac arrhythmias.

© Коллектив авторов, 2005

e-mail: cardio@san.ru

Тел.: (8452) 205 240, факс: (8452) 299 926

Прогноз жизни больных после инфаркта миокарда (ИМ) остается сложной клинической задачей из-за многочисленных факторов, влияющих на него, одним из которых является нарушение ритма сердца (НРС) [1]. Среди больных, перенесших ИМ, наличие редких монотопных экстрасистол увеличивает вероятность летального исхода в 5 раз, залповых в 10 раз, а ранних – в 15 раз по сравнению с группой лиц без желудочковых экстрасистол (ЖЭ) [1].

Наблюдение за больными, перенесшими ИМ, показали, что лица, у которых перед выпиской были обнаружены частые ЖЭ, в дальнейшем имели повышенный риск развития пароксизмальных желудочковых тахикардий (ПЖТ) и внезапной смерти (ВС) [2]. Естественно, что систематический контроль за ритмом сердца у этих больных мог бы предупредить развитие фатальных осложнений. Обычное амбулаторное наблюдение за больными, перенесшими острый ИМ (ОИМ), не обеспечивает решения этой задачи в связи с отсутствием достаточного и своевременного электрокардиографического (ЭКГ) обследования этого контингента пациентов.

В свое время в России большое развитие получили кардиологические дистанционные консультативно-диагностические центры с передачей ЭКГ по телефону [3,4], которые существенно помогают в решении задач ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), организации диспансерного наблюдения за кардиологическими больными, улучшения их обследования и совершенствования неотложной кардиологической помощи [5]. Однако, обеспечив массовость ЭКГ обследования населения, они не решали задач индивидуального мониторинга за динамикой ЭКГ, например у больных с высоким риском развития первичных или повторных сердечных катастроф.

Метод аутотрансляции (АТ) (самостоятельная передача пациентом) ЭКГ по телефону в

кардиологический центр [6] является сегодня наиболее оптимальным вариантом домашнего мониторинга ЭКГ (home monitoring) с прямой и обратной голосовой связью врача и больного, который способен решить задачу индивидуальной оперативной оценки состояния кардиологического больного [7,8].

Цель исследования – анализ эффективности использования домашнего мониторинга ЭКГ методом АТ ЭКГ, для раннего выявления и дифференциальной диагностики НРС и контроля за эффективностью антиаритмической терапии у больных, перенесших ИМ, на амбулаторном этапе наблюдения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 136 больных, выписанных из клиники НИИ кардиологии с диагнозом Q-ИМ, которым перед выпиской из стационара было проведено суточное мониторирование (СМ) ЭКГ (по Holter N.). Все больные были разделены на две группы, сопоставимые по клиническим признакам. I – основную группу составили 70 больных, которые в течение 6 месяцев пользовались АТ ЭКГ. Во II контрольную группу вошли 68 пациентов, которые проходили реабилитацию у районного кардиолога по общепринятой методике. Больные обеих групп получали соответствующую сопоставимую терапию – нитраты, β-адреноблокаторы, аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

Использован индивидуальный 3-канальный передатчик ЭКГ по телефону в кардиологический центр типа «ЭКП-302И» (ИПФ «МИКТО-интех», г. Саратов). Передача осуществлялась в системе отведений по Нэбу.

Для передачи ЭКГ в центр больные использовали режимы, рекомендованные им при выписке из стационара. Использованы два вида режимов АТ ЭКГ [4].

Режим передачи по «состоянию», который синхронизирует момент АТ ЭКГ со временем таких субъективных жалоб как «перебои» в работе сердца, приступы сердцебиения, «замирания» в области сердца, головокружения, «помутнения» в глазах (кратковременная потеря сознания), одышки, немотивированной слабости, что может сопровождать возникновение эпизодов аритмий. Режим предназначен для выявления «симптомных» аритмий.

Режим передачи ЭКГ с «заданной временной дискретностью», позволяющий диагностировать эпизоды «бессимптомной» аритмии и «бессимптомной» ишемии миокарда.

Таблица 1

Сравнительная клинко-электрокардиографическая характеристика больных основной и контрольной групп

Группа обследованных (число больных)	Клинко-электрокардиографическая характеристика				
	Возраст (M±m)	Q-ИМ n (%)	QS-ИМ n (%)	Рецидив ИМ n (%)	Ранняя постинфарктная стенокардия n (%)
Основная (n=70)	61,3±3,7	29 (41,4)	41 (58,6)	17 (24,3)	21 (30,0)
Контрольная (n=68)	59,4±2,6	31 (45,6)	37 (54,4)	14 (20,6)	19 (27,9)

Таблица 2

Количество больных в каждой из групп, имевших различные виды желудочковой аритмии (по данным СМ ЭКГ)

Группа обследованных (число больных)	Количество больных, имевших данные нарушения ритма					
	Редкие ЖЭ n (%)	Частые ЖЭ n (%)	Политопные ЖЭ n (%)	Парные ЖЭ n (%)	Пробежки НЖТ* n (%)	Пробежки ЖТ n (%)
Основная (n=70)	49 (70,0)	17 (24,2)	31 (44,3)	33 (47,1)	4 (5,7)	1 (1,4)
Контрольная (n=68)	51 (75,0)	15 (22,0)	33 (48,5)	26 (38,2)	2 (2,9)	

Примечание: * - наджелудочковая тахикардия

Временная дискретность передач ЭКГ может быть фиксированной (например, передача каждые 3 часа, 6 часов и т.д.) или может быть адаптивной, т.е. режим АТ ЭКГ синхронизируется по времени с индивидуальными «временными» особенностями изменения в состоянии больного. В пользу необходимости такого режима свидетельствует известный факт индивидуальной и внутрисуточной периодичности течения ишемической болезни сердца (ИБС). Индивидуальные особенности суточного появления НРС можно уточнить при проведении холтеровского СМ.

Показанием к АТ ЭКГ служили также приступы боли за грудиной и в области сердца.

Результаты и обсуждение

Общее количество переданных в кардиологический центр ЭКГ составило 12775.

Различия по возрасту, ЭКГ типу ИМ (Q, QS), частоте рецидивирующего течения и развития ранней постинфарктной стенокардии между группами отсутствовали ($p > 0,05$) (таблица 1).

Результаты анализа записей СМ ЭКГ, проведенных к моменту выписки больных из стационара, представлены в таблице 2.

Учитывая отсутствие формализованного понятия оценки количества ЖЭ, к «редким» отнесли те случаи, когда в среднем на 1 час записи выпадало ≤ 30 ЖЭ, если > 30 — считали их «частыми».

Число больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца в основной и контрольной группах не отличалось, достигая 70-75% (редкие ЖЭ). Столь частое выявление желудочковых аритмий к моменту выписки больных из стационара, по-видимому, связано с целенаправленным отбором пациентов со стойкими и частыми НРС, который проводился со дня поступления больного в стационар. Это в дальнейшем облегчило задачу сравнения частоты их диагностики в основной и контрольной группах.

Дополнительно было изучено распределение частоты распространения «бессимптомных» эпизодов аритмий, т.е. не сопровождающихся субъективными ощущениями. Во время СМ ЭКГ больные вели «дневник» с указанием времени появления сердцебиений, «перебоев» в работе сердца, «замирания» сердца и др. Сопоставление дневников записей и результатов СМ в целом по всем больным, показало, что «бессимптомные» аритмии имели место у 21 больного (15,3%); по количеству эпизодов аритмий этот показатель составил 26,8%. Это связано с тем, что большинство единичных, реже множественных, ЖЭ, особенно возникающих в поздний период диастолы, не ощущаются больными. У одного больного были зарегистрированы три пароксизма мерцательной аритмии, но отсутствовали субъективные ощущения. Естественно, что это несколько снижает эффективность использования АТ ЭКГ в режиме «по состоянию» для диагностики НРС. Частично эти эпизоды можно «уловить» при передаче ЭКГ в режиме с заданной временной дискретностью.

Естественно, что выявление нарушений ритма напрямую зависит от количества зарегистрированных ЭКГ на одного больного.

В группе пользователей АТ ЭКГ сравнительно за первый, третий и шестой месяцы наблюдения в среднем на одного больного в сутки было передано 2,8; 2,1 и 1,2 ЭКГ соответственно. В группе контроля число зарегистрированных в поликлинике ЭКГ на одного больного в сутки в среднем составило только 0,06; 0,04 и 0,01 соответственно, что на два порядка меньше, чем в основной группе. Такое различие в числе ЭКГ обследований не могло не сказаться на частоте обнаружения НРС в сравниваемых группах.

Таблица 3

Частота (в %) распространения желудочковых нарушений ритма сердца
в основной и контрольной группах по месяцам наблюдения

Группа обследован- ных (число больных)	Месяц наблюдения	Редкая ЖЭ	Частая ЖЭ	Политопная ЖЭ	Парная ЖЭ	Пробежка ЖТ
Основная (n=70)	I	88,6	14,1	31,4	31,4	4,3
Контрольная (n=68)		30,8	10,3	17,6	10,3	-
Основная (n=67)	II	77,6	28,3	50,0	35,8	8,6
Контрольная (n=64)		23,4	10,9	14,1	6,3	-
Основная (n=66)	VI	64,0	9,3	57,8	51,5	-
Контрольная (n=60)		18,3	6,6	20,0	6,6	-

В целом диагностика желудочковых аритмий значительно выше в группе больных, пользующихся АТ ЭКГ (таблица 3). Например, редкие и частые ЖЭ в 1-м месяце постинфарктного периода в основной группе были выявлены у 51,3% больных (88,6% и 14,1% соответственно), а в контрольной — только у 20,5% пациентов (77,6% и 28,3% соответственно). Политопная и парная ЖЭ была обнаружена у 31,4% и 13,9% больных, соответственно; пробежки ЖТ наблюдались только в группе пользователей АТ. На 6 месяце наблюдения разница в числе больных с желудочковыми аритмиями в сравниваемых группах становится еще больше: для редких ЖЭ в 3,5 раза, а для парных в 7,8 раза.

Неожиданной находкой явился факт увеличения сложных (политопная, парная ЖЭ) аритмий по мере увеличения постинфарктного периода. Можно предположить, что это связано, с одной стороны, с переходом больных к обычному режиму повседневного поведения, а с другой стороны — со снижением активности антиаритмической терапии из-за ослабления контроля со стороны врача и изменения отношения больного к «болезни», что приводит к значительному уменьшению числа посещений больным врача в поликлинике.

Действительную эффективность диагностики аритмий с помощью домашнего мониторинга ЭКГ можно доказать, сравнивая выявление НРС при исходных записях холтеровских СМ ЭКГ и результатов анализа частоты выявления желудочковых аритмий в группах обследованных в первый постинфарктный месяц.

На рисунке 1 представлено соотношение в процентах числа больных с желудочковыми аритмиями в момент проведения СМ в конце госпитального периода и у больных основной и контрольной групп за период наблюдения в течение первого месяца постинфарктного периода.

В группе пользователей АТ ЭКГ число выявленных больных с редкими и частыми ЖЭ в среднем на 10,8% больше, чем при холтеровском мониторингировании. Это объясняется тем, что регистрация ЭКГ при СМ проводилась однократно в течение одних суток, а сеансы передачи ЭКГ повторялись неоднократно, круглосуточно, на протяжении месяца. Это, безусловно, преимущество домашнего мониторинга ЭКГ, способного обеспечить дина-

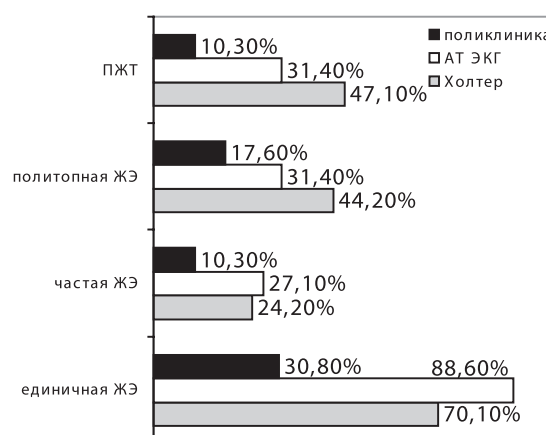


Рис. 1 Сравнительная частота (в %) распространения желудочковых нарушений ритма сердца при различных методах регистрации ЭКГ.

мический контроль ритма сердца у больного, перенесшего ИМ [9].

В группе больных, которые наблюдались в условиях поликлиники, количество пациентов с желудочковыми аритмиями было на 27,9% меньше, чем при Холтеровском мониторировании и на 37,3% меньше чем в группе пользователей АТ ЭКГ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что ведение постинфарктных больных с привлечением АТ ЭКГ позволяет своевременно диагностировать желудочковые аритмии, осуществлять динамический контроль за эффективностью назначаемой антиаритмической терапии, выявлять аритмогенные эффекты.

Было изучено влияние АТ ЭКГ на качество антиаритмической терапии. Об этом судили по количеству случаев проводимой коррекции медикаментозной терапии, что должно обеспечить ее индивидуальную оптимизацию. Как показал анализ, коррекция медикаментозной терапии осуществлялась в группе пользователей АТ ЭКГ в среднем на 31,54% чаще, чем в контрольной группе.

По мере увеличения срока наблюдения частота случаев коррекции терапии в основной группе возрастала и на 6 месяце наблюдения достигла почти 100%. Естественно, что добиться этого без динамического ЭКГ контроля было бы невозможно. Следует заметить, что у 4 больных (5,7%), получавших антиаритмическую терапию под контролем АТ ЭКГ, удалось обнаружить, и в дальнейшем в условиях клиники подтвердить антиаритмогенный эффект применяемых препаратов.

Литература

1. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. Москва «Медицина» 1986; 192с.
2. Савелова И.В., Бакалов С.А., Голицын С.П. Стратификация больных с желудочковыми аритмиями по группам риска внезапной смерти. Кардиология 1997; 8: 82-96.
3. Халфен Э.Ш. Кардиологический центр с дистанционным и автоматическим наблюдением за больными. Москва 1980; 213с.
4. Чирейкин Л.В., Довгалецкий П.Я. Дистанционные диагностические кардиологические центры. Санкт-Петербург 1995; 232с.
5. Мазур Н.А., Метелица В.И., Зорин В.М. Дистанционная передача электрокардиограммы по телефону. Тер архив 1974; 3: 14-8.
6. Захаров В.Н., Колитун В.М., Нузедин В.С. и др. Метод и устройства для аутотрансляции ЭКГ по телефону. Кардиология 1988; 4: 103-4.
7. Довгалецкий П.Я., Рыбак О.К., Шигин Ю.Н. Аутотрансляция ЭКГ как метод раннего выявления неотложных состояний у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1994; 10: 57-9.
8. Захаров В.Н., Дощин В.Л., Епифанов В.А. и др. Выявление нарушений ритма сердца методом аутотрансляции ЭКГ по телефону. Кардиология 1995; 11: 10-3.
9. Шестаков А.Ф., Центронов В.М., Великовская Л.М. и др. Роль дистанционной аутотрансляции для выявления и лечения аритмии в амбулаторных условиях. Российский национальный конгресс кардиологов. От исследований к клинической практике. Сборник тезисов конгресса. 8-11 октября 2002. Санкт-Петербург 2002; 460
10. Друздов Д.В., Обухова Е.О., Орлов О.И. и др. Опыт внедрения телемедицинской электрокардиографической системы в областной многопрофильной клинической больнице. Клин мед 2002; 5: 62-6.

Известно, что своевременное лечение желудочковых аритмий у больных в раннем постинфарктном периоде — реальная профилактика ВС. Анализ материала показал, что в группе пользователей АТ ЭКГ число ВС составило только 27,2%, а у больных контрольной группы — 40% от общего числа летальных исходов по группам.

Таким образом, эффективность использования домашнего мониторинга ЭКГ безусловна, а его внедрение не требует значительных экономических затрат, на что указывают и другие авторы [10].

Выводы

- Современная компьютерная технология в виде дистанционной АТ ЭКГ, являющейся вариантом домашнего мониторинга ЭКГ, значительно расширяет возможности диагностики и лечения аритмий в амбулаторных условиях у больных, перенесших ОИМ.
- АТ ЭКГ позволяет выявить те нарушения ритма сердца, которые не были зарегистрированы при однократной регистрации в поликлинике и даже холтеровском СМ.
- Ежедневная АТ ЭКГ имеет большое значение для выбора противоаритмической терапии, оптимальной дозы, схемы лечения, контроля эффективности и коррекции медикаментозной терапии, а также для диагностики осложнений антиаритмической терапии.
- Домашний мониторинг ЭКГ способствует уменьшению числа случаев ВС у больных в ближайшем постинфарктном периоде.

Поступила 28/10-2004

Физическая работоспособность и центральная гемодинамика у больных инфарктом миокарда с аортокоронарным шунтированием и баллонной ангиопластикой в процессе поликлинической реабилитации физическими тренировками в режиме свободного выбора нагрузки

А.А. Ефремушкина, Т.А. Петренко, Г.Г. Ефремушкин

Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Physical working capacity and central hemodynamics in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting and coronary balloon angioplasty, during out-patient rehabilitation and free-choice workload physical training

A.A. Efremushkina, T.A. Petrenko, G.G. Efremushkin

Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Изучить показатели физической работоспособности (ФР) и центральной гемодинамики у больных с аортокоронарным шунтированием (АКШ), баллонной ангиопластикой (БАП) и инфарктом миокарда (ИМ) без оперативного вмешательства на сосудах.

Материал и методы. Включены 125 больных ИМ (средний возраст $51,6 \pm 1,8$ лет), которым проводились велоэргометрический тест и эхокардиография (ЭхоКГ) в начале, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. Основная группа (n=90) была разделена на 3 подгруппы: А – с АКШ, В – с БАП, С – без оперативного вмешательства. Все пациенты основной группы посещали велотренировки в режиме свободного выбора нагрузки.

Результаты. В подгруппе А ФР увеличивается к 6 месяцу и сохраняется до 12 месяца, а также происходит задержка ремоделирования левого желудочка (РЛЖ). У больных подгрупп В и С ФР возрастает на протяжении всего периода реабилитации. В подгруппе В наблюдается задержка РЛЖ, а в С – к 3 месяцу процесс обратного РЛЖ с последующим поддержанием параметров ЭхоКГ на достигнутом уровне до 12 месяца наблюдения.

Заключение. Велотренировки в режиме свободного выбора нагрузки положительно влияют на ФР и РЛЖ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, поликлиническая реабилитация, физические тренировки.

Aim. To investigate parameters of physical working capacity (PWC) and central hemodynamics in myocardial infarction (MI) patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG), coronary balloon angioplasty (CBA), or no vascular intervention.

Material and methods. All 125 MI patients (mean age 51.6 ± 1.8 years) underwent bicycle stress test and echocardiography (EchoCG) at baseline, and after 3, 6, and 12 months of the follow-up. The main group (n=90) was divided into three subgroups: A – after CABG, B – after CBA, and C – without any vascular intervention. All patients from the main group attended bicycle training sessions, with free-choice workload regimen.

Results. In subgroup A, PWC had increased by Month 6 and remained at this level up to Month 12; regression of left ventricular remodeling (LVR) was also observed. In subgroups B and C, PWC increased during the whole rehabilitation period. According to dynamic EchoCG, in subgroup B, LVR was delayed, and in subgroup C, LFR had regressed by Month 3 and remained at that level up to Month 12.

Conclusion. Bicycle training in free-choice workload regimen improved PWC and facilitated LFR regression.

Key words: Myocardial infarction, out-patient rehabilitation, physical training.

© Коллектив авторов, 2005

ел./факс: (3852) 62-79-79

e-mail: rector@agmu.ru

galina@arofss.alt.ru

Безопасность и эффективность реабилитационных мероприятий у больных инфарктом миокарда (ИМ) были обоснованы комитетом экспертов ВОЗ в 70-х годах прошлого века. Современные программы физической реабилитации больных ИМ направлены на повышение их физической работоспособности (ФРС), уменьшение риска развития осложнений, улучшение качества жизни (КЖ) [1]. Основной акцент сделан на стационарный и санаторный этапы. Была разработана и применена на санаторном этапе методика велотренировок (ВТ) в режиме свободного выбора нагрузки (СВН), основанная на индивидуальных особенностях каждого пациента [3,4]. В современной литературе имеются сведения об изучении воздействия на данную категорию больных тренировок с использованием ходьбы и тредмила в течение 8 недель [8], но нет данных о влиянии длительных физических тренировок (ФТ) на больных ИМ после баллонной ангиопластики (БАП) и аортокоронарного шунтирования (АКШ). Универсальных рекомендаций по программе поликлинической реабилитации этих больных до настоящего времени не существует, поэтому исследование в плане изучения длительных ВТ по методике СВН на показатели ФРС и центральной гемодинамики у больных ИМ после АКШ и БАП является вполне обоснованным.

Целью настоящего исследования явилась оценка показателей ФРС и центральной гемодинамики у больных ИМ после АКШ, БАП и без оперативного вмешательства на сосудах в процессе длительной (12 месяцев) поликлинической реабилитации с применением ВТ по методике СВН.

Материалы и методы

В исследование включены 125 пациентов (107 мужчин и 18 женщин) спустя $8,1 \pm 0,7$ недель после перенесенного ИМ. Средний возраст больных — $51,6 \pm 1,8$ лет. Диагноз ИМ ставился на основании критериев ВОЗ. У 40 (32%) пациентов был диагностирован передний, у 70 (68%) — задненижний ИМ; у 38 (30,4%) проведена экстренная БАП, у 9 (7,2%) — АКШ. Артериальная гипертензия (АГ) II степени по классификации ВОЗ/МОАГ 1999; очень высокого риска диагностирована у 44 (35,2%) пациентов, АГ III степени очень высокого риска — у 15 (12%), сахарный диабет 2 типа — у 15 (12,0%), хронический простой бронхит — у 11 (8,8%). Все больные получали дезагреганты, статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нитраты по потребности.

Методом рандомизации больные были разделены на 2 группы: основная (n=90), больным назначались контролируемые ВТ по методике СВН, физические упражнения,

разработанные ГНИЦ профилактической медицины, и медикаментозное лечение; группа сравнения (n=35), в которую вошли 4 (11,4%) пациента после БАП и 1 (2,9%) после АКШ, которые самостоятельно занимались физическими упражнениями, дозированной ходьбой с индивидуальной рассчитанной скоростью шагов по результатам велоэргометрии (ВЭМ) и получали медикаментозное лечение препаратами тех же классов. Пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы: А — больные с АКШ, В — с БАП, С — пациенты без оперативных вмешательств на сосудах.

Критериями исключения больных из исследования являлись острая и подострая аневризма левого желудочка (ЛЖ), нарушения сердечного ритма высоких градаций, частые приступы стенокардии малых усилий и покоя, тяжелая сопутствующая патология, сопровождавшаяся нарушениями функции внутренних органов, дефекты опорно-двигательного аппарата.

Для определения ФРС больных использовался ВЭМ-тест [5], который проводился на аппарате SIEMENS-ELEMA AL (Германия) больным обеих групп в начале исследования, через 3, 6 и 12 месяцев поликлинической реабилитации. При исследовании больных ИМ оценивались: пороговая мощность (ПМ), толерантность к физической нагрузке (ТФН), объем выполненной работы (Vp), хронотропный резерв (ХР), инотропный резерв (ИР), двойное произведение (ДП), индекс экономичности (ИЭ, ед.), рассчитанный по формуле: $ИЭ = ДП / ПМ$.

Структуру ЛЖ, состояние внутрисердечной гемодинамики изучали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате ACUSON 128XP/ОН (США). Определяли конечно-систолический и диастолический размеры (КСР, КДР, мм) и объемы (КСО и КДО, мл), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) в диастолу. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) рассчитывали по формуле Devereux R, 1982:

$$ММЛЖ = 0,8 \cdot [1,04 \cdot ((ТМЖП_{дл} + КДР_{лж} + ТЗС_{лж})^3 - КДР_{лж}^3)] + 0,6.$$

Определение индекса ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) осуществляли по формуле $ИММЛЖ = ММЛЖ / S$, где S — площадь поверхности тела (м²). Состояние сократительной способности ЛЖ оценивали по величине фракции выброса (ФВ) [9].

ФТ больных проводились по методике СВН [3,4], которая позволяет, в отличие от других методов физической реабилитации, во время каждой ФН наиболее полно учитывать индивидуальные потребности в двигательной активности пациента в зависимости от его самочувствия. Длительность каждого занятия, мощность нагрузки (МН) и частота педалирования выбирались пациентами самостоятельно и зависели от самочувствия больного. Они ориентировались на выполнение работы на велотренажере по желанию и получению удовлетворения от ФН. Первым этапом тренировки была разминка, которая включала ходьбу в произвольном темпе и апробирование велотренажера; вторым — ВТ по методике СВН; третьим — отдых до восстановления исходных частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Проведенная тренировка регистрировалась в протоколе. ВТ по методу СВН осуществлялись 2 раза в неделю на базе поликлинического отделения Алтайского краевого кардиологического диспансера на фоне медикаментозной терапии после необходимого обследования, при информированном согласии пациентов, которые допускались к каждому

занятию после собеседования и объективного осмотра. В процессе тренировки оценивались САД, ДАД, ЧСС, контролировалось самочувствие больного. Критериями прекращения занятия служили: возникновение во время тренировки приступа стенокардии, появление и усиление одышки, головной боли, головокружения, усталости, а также немотивированный отказ больного от ВТ.

При статистической обработке полученных результатов использовался Т-тест и стандартные методы, а также формулы линейной и ранговой корреляции (Спирмена). При анализе материала рассчитывались средние вели-

чины (М) и их средние стандартные ошибки (m). Статистические отличия выборок устанавливались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики ФРС показал, что у пациентов группы сравнения (таблица 1) в течение 12 месяцев обычной поликлинической реабилитации отмечена только тенденция к росту ПМ, ТФН, Vp, ХР ($p > 0,05$) и достовер-

Таблица 1

Показатели физической работоспособности у больных ИМ в процессе поликлинической реабилитации (М±m)

Показатели ВЭМ	Сроки обследования				Достоверность различий между значениями показателей ВЭМ в разные сроки обследования				
	начало	3 мес.	6 мес.	12 мес.					
	A=7	A=7	A=7	A=3					
	n= B=34	n= B=31	n= B=14	n= B=5					
	C=49	C=46	C=31	C=18					
	Сравнения=35	Сравнения=35	Сравнения=34	Сравнения=30					
	1	2	3	4	p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4
ПМ А	87,3±10,1	95,9±15,6	120,3±12,4	124,7±13,4@#					
(ВТ) В	87,2±5,2	116,9±5,0#	130,9±7,9#	147,6±7,8#	p<0,001	p<0,0011	p<0,001		p<0,05
С	90,1±3,8	114,7±4,1#	130,6±7,9#	134,0±7,8#	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,05
Сравнения	92,1±6,1	95,9±5,6	93,6±5,3	97,9±5,0					
ТФН А	58,3±14,2	78,6±14,7	107,1±13,0	116,7±16,7#		p<0,05	p<0,05		
(Вт) В	71,2±5,7	101,7±5,7#	114,3±9,7	140,0±10,0#	p<0,001	p<0,001	p<0,001		p<0,01
С	70,4±4,4	97,8±4,7#	114,0±5,8#	120,4±9,2#	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,05
Сравнения	74,3±5,9	82,9±5,4	80,0±5,5	86,2±4,9					
Vp (кг/м/мин) А	1604,6±404,7	1707,4±381,9@	3252,9±612,4#	3744,0±832,2#		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
В	2007,3±213,2	2970,0±263,2#	3803,1±429,8#	4860,0±540,0#	p<0,01	p<0,001	p<0,001		p<0,05
С	1974,1±143,0	2801,7±217,2#	3786,4±254,2#	4009,0±407,6#	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,01
Сравнения	1877,0±237,3	2160,0±225,0	2057,0±210,6	2234,5±196,2					
ХР А	36,9±5,1	51,0±7,6	49,3±6,96@	53,0±13,2					
(у. е.) В	40,6±2,9	53,6±2,8	67,4±2,5#	60,7±4,5	p<0,01	p<0,001	p<0,01	p<0,01	
С	39,8±2,4	50,2±2,5	51,3±2,4	51,8±3,3	p<0,01	p<0,01	p<0,01		
Сравнения	46,2±3,5	47,9±2,7	46,9±2,0	48,5±2,3					
ИР А	44,3±8,9	34,3±14,2	50,0±11,7	60,0±10,0					
(у. е.) В	41,4±4,3	46,9±3,2	52,4±5,4	68,0±8,0			p<0,05		p<0,05
С	39,1±2,5	47,1±3,0	49,7±3,6	50,2±3,7	p<0,05	p<0,05			
Сравнения	40,3±3,8	41,6±3,5	47,3±2,7	49,6±3,1			p<0,05		
ИЭ А	2,2±0,2	2,1±0,1	1,7±0,1	1,7±0,3					
(у. е.) В	2,3±0,3	1,8±0,1#	1,9±0,2#	1,7±0,3#					
С	2,0±0,1	1,8±0,1#	1,6±0,1#	1,6±0,1#		p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,01
Сравнения	2,2±0,1	2,4±0,2	2,6±0,2	2,4±0,1					

Примечание: # - различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением в группе сравнения того же срока обследования; @ - различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением в подгруппе В того же срока обследования.

ное увеличение ИР ($p < 0,05$). ДП увеличилось по сравнению с исходным уровнем к 6 месяцу на 11,7%, а к 12 на 16,7% ($p < 0,05$) при одновременной тенденции к нарастанию ИЭ, что свидетельствует о снижении экономичности работы сердечно-сосудистой системы.

У пациентов подгрупп А, В и С в начале исследования показатели ФРС не различались (таблица 1). В подгруппе А через 3 месяца ВТ у пациентов обозначилась тенденция к увеличению ПМ, ТФН, V_p , а к 6 месяцу ТФН увеличилась по сравнению с исходным уровнем на 83,7%, V_p на 102,7% ($p < 0,05$), остальные показатели существенно не изменились. По-видимому, увеличение ФРС только к 6 месяцу у данной подгруппы больных было связано с изначально более глубоким поражением сердечной мышцы и коронарных сосудов. К 12 месяцу наблюдения показатели ВЭМ-теста оставались на уровне их значений 6 месяца реабилитации.

В подгруппе В (таблица 1) уже через 3 месяца занятий с применением ВТ по методике СВН увеличились ПМ, ТФН, V_p , ХР ($p < 0,01$), ДП возросло на 18,9% ($p < 0,05$), а ИЭ уменьшился на 21,7%. К 6 месяцу реабилитации увеличился по сравнению с 3-месячным его значением только ХР на 25,4% ($p < 0,01$), а к 12 месяцу достоверно возросли ПМ, ТФН, V_p ; остальные показатели сохранились на уровне их значений 6 месяца реабилитации. У пациентов подгруппы С (таблица 1) к 3 месяцу достоверно увеличились ПМ, ТФН, V_p , ХР, ИР, ДП и отмечена тенденция к снижению ИЭ. К 6 месяцу ВТ увеличились по сравнению с 3-месячными значениями ПМ на 13,9%, ТФН на 16,6%, V_p — на 35,2% ($p < 0,01$), а ИЭ уменьшился на 11,1% ($p < 0,01$). К 12 месяцу поликлинической реабилитации показатели ВЭМ оставались на уровне значений 6 месяца.

Анализ ФРС больных в зависимости от исходной ПМ в подгруппе В показал, что положительная динамика наблюдалась как у пациентов с высокой, так и низкой ПМ, причем у последних прирост ТФН в процентах к концу наблюдения был выше, чем у больных с исходно высоким значением ПМ. При этом изначально ИЭ у пациентов с низкой ПМ был больше, чем у больных с высокой ПМ, что свидетельствовало о плохой экономичности работы сердца, но к 12 месяцу ВТ он уменьшился и стал ниже, чем у больных с высокой ПМ (рисунок 1). В подгруппе С у больных с высокой и низкой ПМ

наблюдались практически те же изменения, что и в подгруппе В; это позволяет предположить, что поражение миокарда у больных в этих подгруппах было примерно одинаковым.

У пациентов группы сравнения (таблица 2) к 6 месяцу исследования наблюдалась тенденция к увеличению КДР, КСР, КДО, КСО, а также рост ММЛЖ и ИММЛЖ на 19,1% ($p < 0,05$), остальные параметры ЭхоКГ не изменились, что свидетельствовало о ремоделировании ЛЖ (РЛЖ).

В подгруппах А, В и С в начале исследования показатели центральной гемодинамики не различались. В подгруппе больных с АКШ ИММЛЖ оставался без изменений до 6-месяца реабилитации, и только к 12 месяцу наметилась тенденция к его увеличению на 13,2% ($p > 0,05$). В группе сравнения такая тенденция наблюдалась уже к 3 месяцу, а к 6 ИММЛЖ увеличился на 12,5% ($p < 0,05$), к 12 месяцу на 19% ($p < 0,05$) по сравнению с его исходным значением, что свидетельствовало о непрерывно текущем процессе РЛЖ с самого начала наблюдения, несмотря на то, что в этой группе был только один больной с АКШ. Таким образом, несмотря на исходно сниженный миокардиальный резерв у больных с АКШ, ВТ по методике СВН замедляют прогрессирование неблагоприятных изменений в миокарде и таким образом сдерживают процесс РЛЖ.

У пациентов подгруппы В к 3 месяцу ВТ выявлена тенденция к снижению ИММЛЖ и увеличению ФВ, достоверно уменьшились КДР и КДО, а к 6 месяцу сократился КСР на 10,1%, остальные показатели не изменились до 12 месяца наблюдения.

У пациентов подгруппы С (таблица 2) через 3 месяца реабилитации уменьшился КДР на 4,7%,

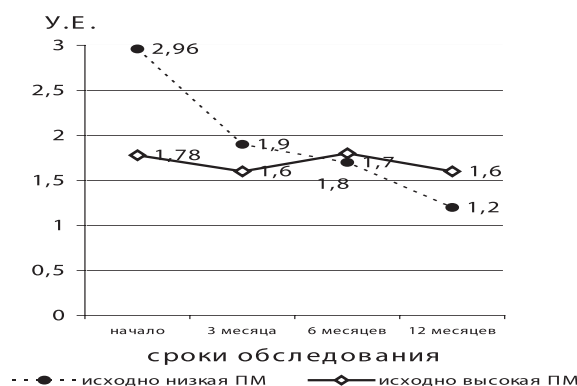


Рис. 1 Динамика ИЭ у пациентов с БАП в зависимости от исходной ПМ в процессе лечения.

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики у больных ИМ в процессе длительной поликлинической реабилитации ($M \pm m$)

Показатели Эхо-КГ	Сроки обследования				Достоверность различий между значениями показателей Эхо-КГ в разные сроки обследования		
	начало	3 мес.	6 мес.	12 мес.			
	A=7	A=7	A=7	A=3			
	n= B=34	n= B=31	n= B=14	n= B=5			
	C=49	C=46	C=31	C=18			
	Сравн.=35	Сравн.=35	Сравн.=34	Сравн.=30			
	1	2	3	4	p 1-2	p 1-3	p 1-4
КДР А	52,0±2,7	50,9±2,1#	48,9±1,6#	52,3±3,3			
(мм) В	54,9±0,8	52,2±0,8#	50,7±1,1#	50,0±1,4#	p<0,05	p<0,01	p<0,05
С	54,9±0,9	52,3±0,9#	51,4±0,8#	50,4±1,0#	p<0,05	p<0,05	
Сравнения	55,6±0,8	56,3±0,9	56,7±0,7	57,5±0,8			
КСР А	35,3±3,4	34,6±2,4	32,3±1,8#	35,3±2,7			
(мм) В	36,7±1,0	34,2±0,9#	33,0±1,3#	30,8±1,1#		p<0,05	p<0,05
С	37,0±1,0	34,6±0,9#	34,5±0,9#	34,3±1,1#			
Сравнения	37,3±1,2	37,9±1,1	38,6±1,1	39,5±1,0			
ММЛЖ А	192,3±22,9	198,5±22,9#	187,8±19,9#	226,2±32,8			
(г) В	214,9±7,8	201,6±7,9#	200,2±6,7#	213,1±6,8#			
С	236,2±8,4	212,4±7,2#	208,8±5,9#	198,7±6,8#	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Сравнения	228,9±9,4	243,8±8,2	256,8±8,5	265,9±8,7		p<0,05	p<0,05
ИММЛЖ А	105,6±10,1	108,5±10,1	101,9±8,5#	119,5±19,2			
(г/м ²) В	114,0±3,6	106,9±3,3#	105,5±3,5#	104,9±4,5#			
С	122,6±4,3	109,0±3,7#	105,2±2,9#	101,7±3,2#	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Сравнения	120,3±5,4	127,3±4,7	135,3±4,9	143,2±4,9		p<0,05	p<0,05

Примечание: # - различие достоверно (p<0,05) по сравнению со значением в группе сравнения того же срока обследования.

ММЛЖ на 10,1% и ИММЛЖ на 11,1% (p<0,01). К 6 месяцу исследования отмечено снижение КДО (p<0,05), а к 12 месяцу – КСО (p<0,01), другие показатели оставались на уровне 3 месяца поликлинической реабилитации.

ФВ к 12 месяцу реабилитации у пациентов группы сравнения уменьшилась на 3,5%, в подгруппе В и С увеличилась на 11,8% и 5% соответственно (p>0,05), что свидетельствует об улучшении сократительной способности миокарда под влиянием ВТ по методике СВН.

Корреляционный анализ между показателями ВЭМ-теста и ЭхоКГ в подгруппе В обнаружил, что к 12 месяцу ВТ увеличение ПМ сопровождалось регрессом ИММЛЖ (r=-0,9; p<0,05) и уменьшением ИЭ (r=-0,8; p<0,01). В подгруппе С к 6 месяцу наблюдалась средней силы корреляционная связь между ПМ и ФВ (r=0,5; p<0,05), а к 12 – обратная корреляция средней силы между ПМ и ИММЛЖ (r=-0,4; p<0,05) и прямая между ИЭ и ИММЛЖ (r=0,4; p<0,01).

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что у пациентов с реабилитацией по стандартным методикам (физические упражнения, ходьба), имела место только тенденция к увеличению показателей ФРС при одновременном снижении экономичности работы сердца и увеличении потребления кислорода миокардом, сопровождающихся процессом РЛЖ.

При использовании ВТ по методике СВН в реабилитации больных после АКШ к 3 месяцу наблюдалась только тенденция к увеличению ПМ, ТНФ, Vp, а к 6 месяцу – их достоверное увеличение с последующим сохранением этих значений до года. У больных с БАП и ИМ без оперативного вмешательства на сосудах увеличивались ПМ, ТФН, ХР, ИР к 3 месяцу реабилитации с последующим повышением к 6 месяцу и дальнейшей стабилизацией значений до конца наблюдения, что свидетельствует об отсутствии дальнейшего прироста потребления

кислорода и появлении устойчивой адаптации в ответ на ФН [6]. Прирост V_p у пациентов подгрупп А, В, С свидетельствует о достигнутом тренировочном эффекте за счет совместного функционирования сердечно-сосудистой системы и скелетной мускулатуры [6]. Экономное потребление кислорода и повышение эффективности выполняемой работы под влиянием ВТ у больных после БАП и у пациентов после ИМ без оперативных вмешательств на сосудах является материальной базой, улучшающей сократительную способность миокарда и оказывающей положительное влияние на центральную гемодинамику в состоянии покоя и при ФН в повседневной жизни [7].

Установлено, что увеличение ФРС у пациентов после АКШ наблюдалось только к 6 месяцу, а у больных после БАП и ИМ без оперативных вмешательств уже к 3 месяцу с последующим нарастанием к 6 месяцу [10]. Возможно, отсутствие прироста показателей ВЭМ-теста у больных после АКШ в первые 3 месяца связано с более глубокими изменениями сердечной мышцы, а также с большим количеством пораженных коронарных артерий.

Анализ ЭхоКГ показал, что у больных после АКШ и БАП процесс РЛЖ не наблюдался на протяжении всего периода реабилитации. У пациентов с ИМ без оперативного вмешательства к 3 месяцу отмечен процесс обратного РЛЖ с последующей стабилизацией ИММЛЖ до 12 месяца. У больных без ВТ РЛЖ сердца прослеживалось на протяжении 12 месяцев наблюдения и уже к 6 месяцу ИММЛЖ стал достоверно выше по сравнению с его исходным значением и показателями в подгруппах А, В и С; это различие наблюдалось до 12 месяца.

Литература

1. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе. Кардиология 1998; 8: 69-80.
2. Белов Ю.В., Варакин В.А. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда после коронарного шунтирования у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка. Кардиология 2003; 2: 7-12.
3. Ефремушкин Г.Г., Бусина Е.И. Психологические аспекты велотренировок по методике свободного выбора физической нагрузки у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1995; 12: 31-6.
4. Куликов В.П., Ефремушкин Г.Г., Аксенов А.В. и др. Эффективность физических тренировок в режиме свободного выбора нагрузки у здоровых людей и больных инфарктом миокарда. Кардиология 1994; 8: 29-31.
5. Лупанов В.П. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ИБС. Сердце 2002; 1(6): 294-305.
6. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. Москва 1988; 253с.
7. Меерсон Ф.З. Аритмическая болезнь сердца. Кардиология 1993; 5: 58-65.
8. Чумакова Г.А., Киселева Е.В., Чурсина В.И. и др. Влияние физических тренировок различной интенсивности на постинфарктное ремоделирование и функцию левого желудочка. Кардиология 2003; 2: 71-2.
9. Шустов С.Б., Барсуков А.В., Аль-Язиди М.А. и др. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления. Артер гипертензия 2002; 2: 54-7.
10. Gohlke-Barwolf G. Cardiac rehabilitation: where are we going? Eur Heart J 1998; 19: 5-12.

Поступила 26/10-2004

Влияние ингаляционной формы изосорбида динитрата на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией

А.А. Кириченко, Л.Н. Панчук

Российская медицинская академия последипломного образования. Москва, Россия

Isosorbide dinitrate inhaler and quality of life in stable angina patients

A.A. Kirichenko, L.N. Panchuk

Russian Medical Academy of Continuous Medical Education. Moscow, Russia

Цель. Изучить динамику качества жизни (КЖ) амбулаторных пациентов, страдающих стабильной стенокардией, на фоне дополнения базовой терапии назначением изосорбида динитрата (ИД) — Изокет®-аэрозоля.

Материал и методы. Обследованы 547 пациентов, страдающих стенокардией напряжения; из них 351 (64,2%) мужчина и 196 (35,8%) женщин; средний возраст больных — $61,2 \pm 9,9$ лет; средняя продолжительность заболевания — $8,9 \pm 1,9$ лет. Применялся вопросник, использованный в международном исследовании КЖ пациентов со стабильной стенокардией IQOLAN. Базовую терапию у большинства пациентов составили β -адреноблокаторы и пульс-урежающие антагонисты кальция. Для купирования и профилактики ангинозных приступов вместо нитроглицерина и нитросорбида, после оценки исходного статуса, назначался «Изокет®-аэрозоль» (12,7 г ИД в 15,0 мл); эффект оценивался через 3 месяца терапии.

Результаты. На фоне применения аэрозоля ИД произошло заметное улучшение переносимости физических нагрузок. Динамика КЖ оказалась не одинаковой у пациентов с разными функциональными классами (ФК) стенокардии. Наряду с уменьшением выраженности расстройств значительно снизилась и их частота: у женщин — с 79,8% до 41,4%; у мужчин — с 80,7% до 41,1%. У оставшихся в подгруппе с IV ФК стенокардии сократилась частота «значительного» ухудшения КЖ: у женщин — со 100% до 60%, а у мужчин — с 94,6% до 47,8%.

Заключение. Аэрозоль ИД высоко эффективен при купировании приступов стенокардии практически у всех больных. Профилактическое его применение наиболее существенно улучшает КЖ пациентов с ограниченным из-за стенокардии уровнем физической активности.

Ключевые слова: качество жизни, стенокардия напряжения, аэрозоль изосорбида динитрата.

Aim. To study quality of life (QoL) dynamics in out-patient individuals with stable angina pectoris, receiving standard basal therapy plus isosorbide dinitrate (ID) in aerosol form: Isoket® aerosol.

Material and methods. In total, 547 patients with effort angina were examined: 351 males (64.2%) and 196 females (35.8%); mean age — 61.2 ± 9.9 years; mean disease duration — 8.9 ± 1.9 years. A questionnaire, previously used in an international study of QoL in stable angina patients treated with nitrates, IQOLAN, was used. Standard basal therapy in most participants included beta-adrenoblockers and heart rate-reducing calcium antagonists. For treatment and prevention of anginal episodes, Isoket® aerosol was administered (12.7 g of ID in 15.0 ml), instead of nitroglycerin and nitrosorbide; the effect was assessed after three months of therapy.

Results. Therapy with ID aerosol was associated with substantial improvement in physical stress tolerance. QoL dynamics differed in patients with various angina functional classes (FC). Severity of anginal symptoms reduced, as well as their frequency: in females - from 79.8% to 41.4%; in males — from 80.7% to 41.1%. In subgroup with IV FC, the percentage of “substantial QoL deterioration” decreased: in females - from 100% to 60%, in males — from 94.6% to 47.8%.

Conclusion. ID aerosol was highly effective for treating angina episodes in virtually all patients. Its preventive administration improved QoL, especially in patents with angina-related restriction of physical activity.

Key words: Quality of life, effort angina, isosorbide dinitrate aerosol.

В настоящее время при оценке эффективности лечения большое внимание уделяется критерию — качеству жизни (КЖ).

По определению ВОЗ 1999, КЖ — это оптимальное состояние и степень восприятия отдельными людьми и населением в целом

того, как удовлетворяются их потребности — физические, эмоциональные, социальные и пр., и предоставляются возможности для достижения благополучия и самореализации.

Широко распространен термин «качество жизни, обусловленное здоровьем» (Health-related

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 490-34-21

Quality of life). При оценке его учитывают как жалобы больного, вызванные заболеванием, так и жалобы, сопутствующие ему, что в свою очередь позволяет определить влияние болезни и методов ее лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус.

Оценка КЖ невозможна без участия больного, т.к. для получения и интерпретации данных пользуются стандартными вопросниками, которые заполняются пациентом.

Цель данного исследования — изучение динамики КЖ амбулаторных пациентов, страдающих стабильной стенокардией, на фоне присоединения к базовой терапии аэрозоля изосорбида динитрата (ИД). Преимущество аэрозольной формы ИД состоит в быстром купировании приступа стенокардии и сохранении антиангинального эффекта на протяжении, по крайней мере, 2 часов [1,2]. Большая площадь всасывания вещества на слизистой ротовой полости и хорошие показатели абсорбции обеспечивают создание эффективной концентрации ИД в течение первой минуты применения и достижение максимального эффекта (купирование приступа) через 2-3 минуты, что значительно превосходит соответствующие показатели для сублингвальных таблеток нитроглицерина [3-6].

Аэрозоль ИД проявляет высокую эффективность при купировании приступов стенокардии независимо от ее функционального класса (ФК), установленного согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. Положительный эффект аэрозоля ИД отмечался у 100% больных [6]. Большое значение имеет увеличение сердечного выброса, значительно более выраженное у пациентов после применения аэрозоля ИД по сравнению с сублингвальным нитроглицерином. Описано также более быстрое снижение давления заклинивания легочных капилляров и давления в правом желудочке на фоне лечения аэрозолем ИД [4].

Материал и методы

Для решения поставленной задачи кардиологами 20 поликлиник были обследованы 547 пациентов, страдающих стенокардией напряжения; из них 351 (64,2 %) мужчина и 196 (35,8%) женщин; средний возраст больных — $61,2 \pm 9,9$ лет; средняя продолжительность заболевания — $8,9 \pm 1,9$ лет. Инфаркт миокарда ранее перенес 331 (60,5%) пациент.

Применялся вопросник, использованный в международном исследовании КЖ пациентов со стабильной стенокардией IQOLAN (International study on Quality Of Life in patients with stable ANgina pectoris) [7].

Структура вопросника IQOLAN включает следующие критерии: оценка условий возникновения и кратность ангинозных болей, сопутствующий соматический и психоэмоциональный статус.

С целью оценки толерантности к физической нагрузке (ТФН) изучались условия появления болей в груди или одышки при: медленной или быстрой ходьбе, подъеме по лестнице, изменении положения тела, выполнении домашних нагрузок — самообслуживание, легкая и тяжелая работа, поднятие тяжестей.

Значение сопутствующей соматической патологии для пациентов оценивалось по наличию головной или других локализаций боли — в конечностях, по ходу позвоночника, и др., вазомоторных проявлений — приливы, потливость, покраснение щек, головокружение, затруднение дыхания, диспептические расстройства.

Для характеристики психоэмоционального статуса анализировали наличие и степень выраженности нарушений сна, раздражительности, беспокойства о будущем, а также субъективную оценку самочувствия в свете текущего момента и ближайшего будущего на фоне заболевания.

Базовую терапию у большинства пациентов составляли β -адреноблокаторы и пульс-урежающие антагонисты кальция. Для купирования и профилактики ангинозных приступов вместо нитроглицерина и нитросорбида, после оценки исходного статуса, назначали «Изокет®-аэрозоль» (12,7 г ИД в 15,0 мл) (Шварц Фарма, Германия).

Контроль состояния осуществлялся исходно до лечения и через 3 месяца. Полученные результаты анализировались в общей группе (мужчины и женщины) и отдельно у мужчин и женщин в зависимости от тяжести заболевания.

Результаты обрабатывали в соответствии с правилами вариационной статистики с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Достоверным считали уровень значимости при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ результатов обследования пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) показал, что частота жалоб на ухудшение КЖ довольно высока и нарастает пропорционально тяжести стенокардии.

Среди пациентов с I ФК стенокардии 9 из 19 заявили о появлении эпизодов неудовлетворенности КЖ на фоне заболевания. У пациентов со II-IV ФК ухудшение КЖ отмечено в 71,2%; 81,1% и 98,8% анкет, соответственно.

На ощущение неудовлетворенности КЖ помимо переносимости ФН существенное влияние оказывал эмоциональный фактор.

Среди больных с I ФК неудовлетворенность КЖ высказали все 4 женщины и 5 из 15 мужчин. Все женщины испытывали выраженное беспокойство о своем будущем, 2 из 4 женщин сообщили о раздражительности из-за болезни, и все 4 отметили частые эпизоды подавленного настроения. 2 женщины жаловались на нару-

шение сна. Среди мужчин с I ФК стенокардии небольшую обеспокоенность своим будущим отметили менее половины – 6. Небольшая редкая раздражительность из-за болезни отмечена только у 4; чувствовали себя немного подавленными 7; проблемы со сном имели 4.

При II ФК стенокардии значительное нарушение КЖ также чаще отмечали женщины, чем мужчины – 47,3% vs 29,3% соответственно. Частую обеспокоенность будущим испытывали 41,8% (n=23) женщин и 35,3% (n=47) мужчин. Умеренная раздражительность из-за болезни одинаково встречалась у женщин (25,5%) и мужчин (27,8%). Снижение настроения чаще имело место у женщин; подавленными иногда себя чувствовали 60% женщин и 26,3% мужчин; проблемы со сном испытывали только женщины – 30,9% анкет.

При стенокардии III и IV ФК ухудшение КЖ как значительное мужчины и женщины оценивали практически одинаково часто – III ФК 79,8% женщин и 80,7% мужчин; IV ФК 100% женщин и 94,6% мужчин.

С нарастанием тяжести стенокардии увеличиваются частота и выраженность психоэмоциональных расстройств: повышается уровень беспокойства о будущем, все большее число больных пессимистично относится к дальнейшим перспективам своего здоровья.

На беспокойство о будущем указали 67,9% пациентов со стенокардией III ФК и 89,3% с IV ФК. При стенокардии III-IV ФК обеспокоенность будущим возрастала практически одинаково у женщин: III ФК – 67,3%; IV ФК – 96,9%, и мужчин: III ФК – 67,5%; IV ФК – 83,8%.

При стенокардии III ФК эпизоды раздражительности из-за болезни отметили 64,8%, а IV ФК – 74,9% пациентов. На частую раздражительность жаловались 27,8% женщин с III ФК и 48,5% с IV ФК; мужчины отметили раздражительность при стенокардии III ФК в 30,1% анкет, а при IV ФК в 48,6%.

При стенокардии III ФК эпизоды подавленного настроения имели 71,6%, а при IV ФК – 60,7% пациентов. Подавленность настроения у женщин зафиксирована в 40,4% анкет при III ФК и 60,6% – при IV ФК; у мужчин – только при IV ФК стенокардии в 62,1% анкет. Периоды подавленного настроения имели место у 26,9% женщин с III ФК и 42,8% мужчин с III ФК.

При III и IV ФК стенокардии мужчины немного чаще испытывали серьезное

недовольство текущим состоянием сердца: III ФК – 51,2%; IV ФК – 81,1%, чем женщины: III ФК – 43,3%; IV ФК – 78,8%.

Все 4 женщины и 9 мужчин из 15 с I ФК, а также 50,9% женщин и 48,9% мужчин со II ФК стенокардии выразили умеренное недовольство, если бы они вынуждены были жить с сегодняшними сердечными проблемами. Очень не хотели, чтобы им пришлось жить с сегодняшними сердечными проблемами, больные с III ФК – 52,9% женщин, 60,3% мужчин и IV ФК – 78,8% женщин и 81,1% мужчин.

Как отражение эмоциональной напряженности возрастала и частота расстройств сна: у женщин с 30,9% при II ФК до 57,6% при IV ФК, у мужчин – с 28,6% при II ФК до 48,6% при IV ФК.

Повторное анкетирование тех же больных через 3 месяца на фоне применения Изокет®-аэрозоля выявило заметное улучшение переносимости ФН, что позволило отнести 27% пациентов к более легкому ФК (таблица 1).

Динамика переносимости ФН оказалась одинаковой у мужчин и женщин (таблицы 2 и 3).

Наряду с улучшением ТФН, большинство пациентов отметили улучшение КЖ.

На фоне применения Изокет®-аэрозоля, у женщин частота сообщений об ухудшенном КЖ снизилась до 47,4%, а у мужчин до 55%. Динамика показателя КЖ оказалась разной у пациентов с разными ФК стенокардии.

Количество женщин, относящихся к I ФК, на фоне лечения увеличилось до 15, при этом 7 из них указали на существенное ухудшение КЖ, тогда как до лечения женщины с I ФК стенокардии отмечали лишь умеренное его снижение. Возросло число мужчин, отнесенных на фоне лечения к I ФК с 4,3% до 11,9%. Несмотря на увеличение численности группы на фоне проводимого лечения, неудовлетворенность КЖ, как и до лечения Изокетом®-аэрозолем, отметили 33,3% пациентов.

Отчетливое улучшение КЖ произошло у пациентов с II-IV ФК стенокардии. Нарушение

Таблица 1

Динамика ТФН на фоне лечения

ФК заболевания	До лечения	Через 3 месяца
ФК I	19 (3,3%)	57 (10,4%)
ФК II	188 (34,4%)	297 (54,3%)
ФК III	270 (49,4%)	155 (28,3%)
ФК IV	70 (12,8%)	38 (6,9%)

Таблица 2

Динамика тяжести состояния 351 мужчин на фоне лечения		
ФК заболевания	До лечения	Через 3 месяца
ФК I	15 (4,3 %)	42 (11,9 %)
ФК II	133 (37,8 %)	201 (57,3 %)
ФК III	166 (47,3 %)	85 (24,2 %)
ФК IV	37 (10,6 %)	23 (6,6 %)

Таблица 3

Динамика тяжести состояния 196 женщин на фоне лечения		
ФК заболевания	До лечения	Через 3 месяца
ФК I	4 (2,04 %)	15 (7,6 %)
ФК II	55 (28,1 %)	96 (48,9 %)
ФК III	104 (53,06 %)	70 (35,9 %)
ФК IV	33 (16,8 %)	15 (7,6 %)

КЖ как «значительное» на фоне Изокета®-аэрозоля произошло только у 32,2% пациентов со II ФК, 41,8% с III ФК и 54,7% с IV ФК.

У больных женщин со II ФК стенокардии число указаний на нарушенное КЖ снизилось лишь на 4,6%, но выраженность нарушения уменьшилась у всех. У мужчин с этим ФК частота и выраженность нарушения КЖ не изменились.

У пациентов с III ФК стенокардии КЖ улучшилось как у женщин, так и у мужчин. Наряду с уменьшением расстройств значительно снизилась их частота: у женщин — с 79,8% до 41,4%; у мужчин — с 80,7% до 41,1%.

У оставшихся в подгруппе с IV ФК стенокардии сократились жалобы на «значительное» ухудшение КЖ: у женщин — со 100% до 60%, а у мужчин с — 94,6% до 47,8%.

Наряду с повышением ТФН улучшился психический статус пациентов, большинство из них стали спокойнее. У мужчин случаи беспокойства о будущем уменьшились до 56%, причем часто беспокойство испытывали только 38%, а редко — 17,4%; у женщин случаи беспокойства снизились до 48%, но у всех они оставались частыми.

Число эпизодов раздражительности из-за болезни снизилось: у мужчин до 44% — 1,7% частые, 42% редкие; до 54,6% у женщин — 15% частые и 39% редкие.

Чувствовали себя подавленными или расстроенными 42% мужчин — часто 13%, редко 29%, и 52% женщин — часто 17%, редко 35%.

Проблемы со сном несколько возросли: у мужчин до 63%, но частые расстройства сна наблюдались реже — 28%, а редкие составили 35%; у женщин — до 56%, частые составили 16%, редкие — 40%.

Умеренно недовольных текущим состоянием своего сердца мужчин стало 32%, а женщин 16,8%. Выраженного недовольства не отметил никто. Изменилась структура ответов на вопрос: «Если бы Вы были вынуждены жить

с Вашими сегодняшними сердечными проблемами, насколько бы Вы были довольны?». На фоне терапии количество недовольных мужчин сократилось до 27,6% (все умеренно), а женщин до 15% (13% умеренно и 2% очень).

У мужчин с I ФК стенокардии наряду с увеличением численности группы возросло и число пациентов, испытывающих умеренное беспокойство (59,5%). У женщин о наличии умеренного беспокойства сообщили 7 (46,7%). У пациентов со II ФК умеренное беспокойство о будущем сохранилось у 38,8% пациентов; еще у 25% оно стало возникать лишь изредка. Мужчины сообщали о наличии беспокойства чаще, чем женщины — 60,7% vs 40,6% соответственно. Значительно реже сообщали о наличии беспокойства пациенты с III и IV ФК стенокардии: III ФК — 37,7% (27,9% изредка); IV ФК — 79,7%.

Раздражительность из-за болезни стала наблюдаться реже как у мужчин (44%), так и у женщин (54,6%). Наиболее существенно она уменьшилась у пациентов с III ФК (29,8%) и IV ФК (32,1%).

Сократилось число пациентов, сообщивших о пониженном настроении и подавленности: у мужчин — до 42% (29% редкие эпизоды) и у женщин — до 52% (35% редкие эпизоды). Хотя число анкет с положительным ответом о наличии подавленности оказалось практически одинаковым среди пациентов с разными ФК стенокардии, наибольшая выраженность симптома осталась у пациентов с III и IV ФК.

Соответственно и случаи расстройств сна и на фоне лечения увеличились у женщин: с 30,9% при II ФК до 57,6% при IV ФК; у мужчин: 28,6% при II ФК и 48,6% при IV ФК.

Частота выражения недовольства текущим состоянием сердца при I и II ФК стенокардии на фоне лечения практически не изменилась; у пациентов с III и IV ФК у мужчин и женщин существенно уменьшилась.

Обсуждение

Анализ результатов анкетного опроса пациентов показал, что число случаев ухудшения КЖ увеличивается с нарастанием тяжести стенокардии: с 48% при I ФК до 99% при IV. Ухудшение КЖ у пациентов с тяжелой стенокардией оказалось и более выраженным. Однако распространенность и степень выраженности снижения КЖ нельзя объяснить только тяжестью стенокардии. Необходимо учитывать, что на ощущение неудовлетворенности КЖ, помимо переносимости ФН, существенное влияние оказывает эмоциональный фактор. Подавляющая часть обследованных больных ИБС испытывали тревогу, раздражительность, подавленность, нарушения сна, по-видимому, вносящие свой вклад в снижение КЖ пациентов. Именно эмоциональным фактором можно объяснить более значительное и частое снижение КЖ у женщин с I и II ФК стенокардии. Они чаще жаловались на беспокойство, подавленность, имели расстройства сна. С нарастанием тяжести стенокардии число и выраженность эмоциональных расстройств увеличивается: нарастает тревога, все больше больных пессимистично относятся к перспективам своего здоровья. Но при III и IV ФК стенокардии половые различия исчезают, снижение КЖ уже в большей мере связаны с тяжестью коронарной патологии. Это важный результат данного исследования, свидетельствующий, что прогностическое значение тревожно-депрессивных расстройств можно рассматривать только во взаимосвязи с тяжестью сердечно-сосудистого заболевания.

На фоне применения Изокета®-аэрозоля у большого числа пациентов по данным анкетирования наблюдалось увеличение переносимости ФН, позволившее в 27% случаев улучшить ФК заболевания.

Наряду с улучшением ТФН уменьшилось количество жалоб на неудовлетворенность

своим состоянием. Однако динамика оценки КЖ оказалась неодинаковой среди пациентов с разными ФК стенокардии. Обращает внимание, что среди пациентов с I ФК у мужчин возросло число жалоб на сниженное КЖ, а у женщин увеличилась доля «значительно» недовольных КЖ. У мужчин и женщин, отнесенных ко II ФК, случаи сниженного КЖ практически не изменились. В то же время, КЖ существенно улучшилось у мужчин и женщин с III и IV ФК.

Складывается впечатление, что у пациентов со значительным ограничением физической активности из-за стенокардии (III и IV ФК), применение Изокета®-аэрозоля улучшило купирование приступов и переносимость ФН, что благоприятно повлияло и на их эмоциональное состояние. Динамику самочувствия пациентов, отнесенных к I и II ФК, оценить труднее, т.к. у них сохранилась довольно высокая частота случаев беспокойства, раздражительности. Очевидно, у этой группы пациентов ведущее значение в нарушении самочувствия играли психоэмоциональные расстройства, а не ограничение переносимости ФН. Также одной из причин неудовлетворительного самочувствия может стать появление побочного действия нитратов (головная боль) при отсутствии значительного улучшения двигательных возможностей, что наиболее распространено у пациентов с высокой или умеренно сниженной ТФН, у которых физическая активность исходно не была существенно нарушена.

Для уточнения роли гемодинамического воздействия препарата на самочувствие, необходимо дифференцировать «платцебо эффект», который может играть довольно большую роль у этой категории больных.

Подобные исследования, учитывающие мнение пациента, помогают уточнить показания к применению нитратов.

Литература

1. Vogt D, Trenk D, Bonn R, Jahnchen E. Pharmacokinetics and haemodynamic effects of ISDN following different dosage forms and routes of administration. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46(4): 319-24.
2. Hutt V, Theodor R, Pabst G, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of a new isosorbide dinitrate spray preparation in healthy volunteers. Arzneimittel forschung 1993; 43(8): 842-6.
3. Marchionni N, De Bari M, Ferrucci L, et al. Comparative study of time-course hemodynamic effect of isosorbide dinitrate spray and sublingual tablets in patients with pulmonary congestion. Cardiovasc Drugs Ther 1988; 2(4): 529-32.
4. Marmor A. Comparative evaluation of a new formulation of isosorbide dinitrate oral spray and sublingual nitroglycerin tablets. Am J Cardiol 1990; 65: 43J-5.
5. Reisin LH, Landau E, Darawshi A, et al. More rapid relief of pain with isosorbide dinitrate spray than with sublingual tablets in elderly patients with angina pectoris. Am J Cardiol 1988; 61(9): 2E-3.
6. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Сравнительная эффективность, безопасность, кардиогемодинамические эффекты аэрозоля изосорбида динитрата и сублингвальных таблеток нитроглицерина. Тер архив 1998; 5: 69-72.
7. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами (IQOLAN). Кардиология 2003; 9: 4-7.

Поступила 11/04-2005

Возможности амбулаторной диагностики психовегетативного статуса беременных с различной степенью повышения артериального давления

И.Е. Мишина*, Т.С. Полятыкина*, С.В. Андреева*, О.В. Безрукова**

*ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Росздрава РФ; **МУЗ «Городская клиническая больница №3». Иваново, Россия

Out-patient diagnostics of psycho-autonomic status in pregnant women with various stages of blood pressure increase

I.E. Mishina*, T.S. Polyatykina*, S.V. Andreeva*, O.V. Bezrukova**

*Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; **City Clinical Hospital No. 3. Ivanovo, Russia.

Цель. Изучить вегетативную регуляцию и личностные особенности беременных женщин с повышенным артериальным давлением (АД) для прогнозирования возможных осложнений течения беременности.

Материал и методы. Обследованы 78 женщин: 30 пациенток с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), 16 – с высоким нормальным АД (ВН АД) и 32 женщины с нормальным АД (контрольная группа). У всех беременных изучали вариабельность сердечного ритма (ВСР) и проводили психологическое тестирование. Течение беременности было оценено у 69 пациенток, из них нефропатия была диагностирована у 25 (36,2%), фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – у 18 (26%).

Результаты. Пациентки с ВН АД имели достоверно большее число жалоб, присущих вегетативной дисфункции, статистически значимое повышение показателей теста СМОЛ по шкалам 1, 3, 6, 7 по сравнению с двумя другими группами. У больных ХАГ отмечались ухудшение общего функционального состояния организма и неадекватная реакция на физическую нагрузку. Женщины с нефропатией и ФПН имели в I триместре достоверно более высокие показатели по шкалам 4,7, а также более низкие значения общей мощности спектра частот, характеризующих ВСР, что можно рассматривать в качестве предикторов неблагоприятного течения беременности.

Заключение. Женщины с ВН АД и ХАГ требуют послеродового наблюдения и реабилитации. Это позволит своевременно выделить женщин, имеющих повышенный кардиоваскулярный риск, и начать в этой группе лечебно-профилактические мероприятия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, осложнения, психовегетативный статус.

Aim. To investigate autonomic regulation and personality traits in pregnant women with increased blood pressure (BP), for better predicting possible pregnancy complications.

Material and methods. Seventy-eight women were examined: 30 women with chronic arterial hypertension (CAH), 16 – with high normal BP (HNBP), and 32 – with normal BP (controls). All participants underwent heart rate variability (HRV) assessment and psychological testing. Pregnancy course was monitored in 69 women; nephropathy was diagnosed in 25 (36.2%), and feto-placental insufficiency (FPI) – in 18 (26%).

Results. HNBP patients had significantly more autonomous dysfunction complaints, significantly increased SMOL test (mini-MMPI) points, for scales 1, 3, 6, 7, comparing to the other two groups. CAH patients demonstrated disturbed general functional status and non-adequate reaction to physical stress. During trimester I, women with nephropathy and FPI had higher impulsivity and anxiety scale points, and lower total spectral HRV frequency – that could be predicting poor pregnancy outcome.

Conclusion. Women with HNBP and CAH need post-partum follow-up and rehabilitation.

Key words: arterial hypertension, pregnancy, complications, psycho-autonomic status.

Артериальная гипертония (АГ) вносит решающий вклад в показатели сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. При этом ежегодный показатель смертности у женщин выше, чем у мужчин [1]. Недооценка риска ССЗ у женщин сменилась в последние десятилетия бурным ростом интереса к проблемам женского здоровья. Особым этапом в жизни женщин репродуктивного возраста является беременность, характеризующаяся значительными гормональными и гемодинамическими изменениями [2]. Даже у здоровых женщин беременность становится «стресс-тестом» для сердечно-сосудистой системы [3]. При наличии ССЗ до беременности гестационный период можно рассматривать в качестве индикатора будущих кардиоваскулярных расстройств. В последние годы вырос интерес к проблеме взаимосвязи состояния вегетативной нервной системы (ВНС), психоэмоционального статуса и развития АГ. Широко обсуждается вопрос об отношении к так называемому высокому нормальному артериальному давлению (ВН АД). Результаты последних эпидемиологических исследований показали, что ВН АД ассоциируется с семикратным повышением риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с оптимальным давлением [4,5]. Поэтому необходимо выделить группы пациентов, у которых этот уровень АД требует не просто наблюдения, а активных врачебных действий.

Целью настоящего исследования стало изучение вегетативной регуляции и личностных особенностей беременных женщин с повышенным АД для прогнозирования возможных осложнений течения беременности.

Материал и методы

В амбулаторных условиях в сроке до 20 недель беременности обследованы 78 женщин: 30 пациенток с хронической АГ (ХАГ), средний возраст $28,31 \pm 0,93$ лет и 16 – с ВН АД, средний возраст $27,94 \pm 1,19$ лет. 32 женщины с нормальным АД ($24,51 \pm 0,77$ лет) составили контрольную группу. ХАГ диагностировали при наличии данных об АГ до наступления беременности или при трехкратной регистрации в период гестации систолического АД (САД) ≥ 140 и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. У всех обследованных этой группы была установлена ХАГ I степени согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. В группу ВН АД вошли женщины с трехкратным документально зафиксированным повышением АД в пределах 135-139/85-89 мм рт.ст.

Всем беременным выполнены стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследования с целью уточнения характера АГ. Вегетативный статус оценивали, изучая вариабельность ритма сердца (ВРС). Для этого осуществлялась регистрация 5-минутных записей электрокардиограммы (ЭКГ) на электрокардиографе «Поли-спектр-3» («Нейрософт», Иваново) в положении пациентки лежа и при проведении ортостатической пробы с последующей компьютерной обработкой интервалов R-R с вычислением основных показателей спектрального анализа: общей мощности спектра – ТР, мощности спектра в диапазоне высоких (HF), низких (LF) и очень низких (VLF) частот [6]. Все женщины проходили психологическое тестирование с помощью теста СМОЛ (сокращенного многофакторного опросника личности) [7]. В дальнейшем проводили наблюдение за пациентками и оценивали течение беременности.

Таблица 1

Распространенность основных жалоб беременных в I триместре

Жалобы	ХАГ (n=30)		ВН АД (n=16)		Контроль (n=32)		P2-3	P1-2
	1		2		3			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Боли в сердце	1	3,3	15	93,8	4	12,5	<0,002	<0,002
Синдром дыха- тельных рас- стройств	11	36,7	14	87,5	14	43,8	<0,05	<0,05
Ощущение пере- боев в работе сердца	2	6,7	6	37,5	4	12,5		
Ощущение серд- цебиения	5	16,7	6	37,5	2	6,3		
Головная боль	12	40	13	81,3	14	43,8		
Головокружение	3	10	8	50	6	18,8		
Повышенная утомляемость, слабость	7	23,3	11	68,8	8	25	<0,05	<0,05
Бессонница	3	10	11	68,8	9	28	<0,05	<0,002

При математической обработке результатов использовалась компьютерная программа «Biostat». Для оценки достоверности различия средних величин применялись параметрические методы исследования (вычисление t -критерия Стьюдента). Достоверность различия нескольких относительных величин, связанных между собой каким-либо признаком, проверялась путем вычисления показателя соответствия (χ^2).

Результаты

В ходе исследования оказалось, что жалобы, характерные для вегетативной дисфункции, в основном предъявляли женщины с ВН АД (таблица 1). У них достоверно чаще по сравнению с другими группами имели место кардиалгия — 93,8% случаев, синдром дыхательных расстройств — 87,5%, головная боль — 81,3%, астенический синдром — 68,8%, нарушения сна — 68,8%. Количество жалоб у больных ХАГ статистически значимо не отличалось от контрольной группы.

При изучении личностных особенностей беременных обнаружено, что женщины с ВН АД имели достоверно более высокие по сравнению с контрольной группой показатели психологического профиля СМОЛ по шкалам 1 (ипохондрии), 3 (эмоциональной лабильности), 4 (импульсивности), 6 (ригидности), 7 (тревожности) и 8 (индивидуалистичности) ($p < 0,02-0,001$) (таблица 2). Пациентки с ХАГ не имели достоверных групповых различий в показателях теста СМОЛ по сравнению с женщинами с нормальным АД.

Исследование ВСР в покое обнаружило, что ТР, отражающая суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм и общее функциональное состояние организма, прогрессивно уменьшалась с повышением АД ($p < 0,05-0,001$) (таблица 3). У больных ХАГ в структуре

спектра наблюдали достоверное ($p < 0,01$) преобладание волн VLF при одновременном снижении доли волн HF ($p < 0,01$). Это свидетельствовало о переходе регуляции сердечного ритма с рефлекторного на гуморально-метаболический уровень, который не способен быстро обеспечивать гомеостаз. При ортостатической пробе пациентки с ХАГ также имели наименьшие значения ТР ($p < 0,002$), а самый низкий показатель LF/HF в этой группе свидетельствовал о недостаточной активности симпатического отдела ВНС, т.е. о неадекватной реакции больных АГ на физическую нагрузку (ФН).

Течение беременности изучалось у 69 пациенток, из них нефропатия была диагностирована у 25 женщин (36,2%), фетоплацентарная недостаточность (ФПН) — у 18 (26%). При ретроспективном анализе показателей теста СМОЛ оказалось, что женщины, беременность которых осложнилась нефропатией и ФПН, в 1 триместре имели достоверно более высокие показатели по шкалам 4 (импульсивности) и 7 (тревожности) по сравнению с пациентками без этих осложнений (таблица 4). Женщины с нефропатией имели в начале беременности достоверно более низкие показатели ТР ($p < 0,02$); в структуре спектра у них преобладали волны VLF по сравнению с женщинами, у которых нефропатия в дальнейшем не развивалась.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что социально-психологическая дезадаптация у беременных максимально проявляется на этапе формирования гипертензивных расстройств. Пациенткам с ВН АД свойственно противоречивое сочетание деловитости, решительности, с одной стороны,

Таблица 2

Усредненные показатели теста СМОЛ беременных ($M \pm m$)					
Шкалы теста СМОЛ (в баллах):	ХАГ (n=30)	ВН АД (n=16)	Контроль (n=32)	P2-3	P1-2
	1	2	3		
шкала 1	42,83±1,56	52,00±1,93	45,66±1,17	<0,01	<0,001
шкала 2	43,01±1,66	48,53±2,54	43,88±1,42		
шкала 3	41,43±1,87	51,47±2,08	43,44±1,41	<0,002	<0,001
шкала 4	46,09±2,87	52,86±1,89	45,00±1,83	<0,01	
шкала 6	42,78±1,64	49,20±2,41	41,66±1,92	<0,02	<0,05
шкала 7	41,91±2,16	52,80±3,08	41,19±1,70	<0,001	<0,01
шкала 8	42,86±1,88	51,40±2,02	44,13±1,69	<0,01	<0,01
шкала 9	49,13±1,83	49,67±2,41	51,22±1,69		

Таблица 3

Некоторые показатели спектрограмм беременных с различным уровнем АД (М±m)

Показатели	ХАГ АД (n=30)	ВН АД АД (n=16)	Контроль (n=32)	P1-3
	1	2	3	
Фоновая запись				
TP, мс ²	1108,87±157,54	1317,92±268,23*	4167,21±879,74	<0,001
VLF, %	48,47±2,78	42,45±5,25	36,16±3,17	<0,01
LF, %	27,96±1,73	24,67±3,06	28,17±1,61	
HF, %	23,56±2,26	32,89±4,86	35,65±3,21	<0,01
LF/HF	1,73±0,27	1,51±0,83	1,71±0,51	
Ортостатическая проба				
TP, мс ²	1010,47±131,21	1490,0±733,24	1804,4±213,49	<0,002
VLF, %	59,47±2,95	58,39±6,19	52,98±3,01	
LF, %	28,39±2,24	33,13±5,74	34,31±2,56	
HF, %	12,14±1,81	8,47±1,87	12,69±1,84	
LF/HF	3,91±0,34	7,04±2,51	6,11±1,41	

Примечание: * - достоверные различия между 2 и 3 группами (p< 0,05).

и неуверенности в себе, озабоченности своим здоровьем, высокого уровня тревоги — с другой. Эти противоположные черты характера свидетельствуют об определенной дисгармонии личности, которая снижает социальную адаптацию таких больных, а постоянное ощущение тревоги и ипохондрия приводят к появлению массы разнообразных жалоб «вегетативного характера». Полученные результаты согласуются с данными в группах пациентов с различными стадиями гипертонической болезни (ГБ) вне беременности [8]: наиболее выраженные психологические особенности наблюдаются на этапе становления ГБ, по мере утяжеления

заболевания тревожные и ипохондрические компоненты уменьшаются, уступая место соматической патологии.

Стойкое повышение АД до величин, характерных для АГ, приводит к значительному ухудшению адаптационных возможностей организма беременных и раннему включению в процесс регуляции сердечного ритма гуморально-метаболических составляющих — предположительно, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6]. Женщины с ВН АД имеют односторонние с группой ХАГ изменения, но выраженные в меньшей степени. Возможно, закрепление этих неадекватных механизмов

Таблица 4

Некоторые показатели теста СМОЛ и ВРС в I триместре в зависимости от наличия осложнений течения беременности в дальнейшем

Показатели	С нефропатией (n=25)	Без нефропатии (n=44)	С ФПН (n=18)	Без ФПН (n=51)
	1	2	3	4
Тест СМОЛ (баллы):				
Шкала 4	51,58±2,68	41,50±3,36 (p ₁₋₂ <0,02)	52,71±2,47	43,64±2,11 (p ₃₋₄ <0,02)
Шкала 7	49,21±1,96	40,42±3,87 (p ₁₋₂ <0,05)	50,5±2,6	43,62±1,98 (p ₃₋₄ <0,05)
ВРС (фон)				
TP, мс ²	1106,16±194,3	2330,67±585,9 (p ₁₋₂ <0,02)		
VLF, %	46,84±2,78	38,09±2,47 (p ₁₋₂ <0,02)		

регуляции после родов при определенных условиях — неконтролируемое повышение АД и массы тела, дисгормональные расстройства и др., может способствовать не только быстрому прогрессированию АГ с повреждением органов-мишеней, но и развитию метаболических нарушений, а значит, увеличению сердечно-сосудистого риска у молодых женщин.

Полученные результаты позволяют предположить, что низкий уровень рефлекторного вегетативного воздействия на сердечный ритм, преобладание в структуре волнового спектра колебаний VLF, а также высокая тревожность и импульсивность больных ХАГ и женщин с ВН АД являются факторами, предрасполагающими в последующем к развитию нефропатии

и ФПН. Механизмы, лежащие в основе этих взаимосвязей, требуют дальнейшего изучения. Женщины с выявленными изменениями, нуждаются в наблюдении терапевта и психолога, при необходимости — в проведении психологической коррекции во время беременности. Послеродовая реабилитация пациенток с ХАГ и ВН АД должна осуществляться в амбулаторных условиях и включать в себя не только контроль АД, но и оценку состояния органов-мишеней, динамики веса, а также показателей психовегетативного статуса, углеводного и липидного обменов. Это позволит своевременно выделить группу женщин, имеющих повышенный сердечно-сосудистый риск, и начать в этой группе лечебно-профилактические мероприятия.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. Cons med 2004; 6(18): 284-9.
2. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Халицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого ритма от менархе до менопаузы. Cons med 2004; 6(18): 276-9.
3. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. Curr Opin Gynecol 2003; 15(6): 465-71.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. Москва «Реафарм» 2004; 38 с.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Practice Hypertension guidelines. J Hypertens 2003; 21: 1779-86.
6. Михайлов В.В. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново 2002; 26-35.
7. Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности. СПб «Речь» 2000; 32-91.
8. Полятыкина Т.С., Геллер В.Л., Бурсиков А.В. и др. Эффективные направления профилактики и лечения гипертонической болезни в условиях поликлиники. Вест Ивановской мед акад 1996; 1(1): 90-3.

Поступила 19/04-2004

Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертензии при сосудистой патологии мозга

З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин

Научно-исследовательский институт неврологии РАМН Научного центра по изучению инсульта Росздрава. Москва, Россия

Antihypertensive therapy in patients with cerebrovascular pathology: actual aspects and rational approaches

Z.A. Suslina, L.A. Geraskina, A.V. Fonyakin

Research Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Science; Research Stroke Center, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

В статье систематизированы литературные сведения, освещающие вопросы лечения артериальной гипертензии (АГ) в остром и резидуальном периодах инсульта; изложены результаты собственных исследований церебральной гемодинамики при хронических формах сосудистой патологии мозга, обусловленной АГ. Авторами представлен рациональный подход к определению тактики антигипертензивной терапии у больных цереброваскулярными заболеваниями, базирующийся на данных, полученных в многоцентровых, рандомизированных исследованиях эффективности лечения АГ для профилактики повторного инсульта, а также учитывающий функциональные особенности мозгового кровообращения у этой категории пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, антигипертензивная терапия.

The article contains systematized literature data on arterial hypertension (AH) treatment in acute and residual stroke periods. Results of the original studies on cerebral hemodynamics in chronic hypertensive cerebrovascular pathology are presented. The authors review rational approaches for antihypertensive treatment of cerebrovascular pathology patients. These approaches are based on the results of multi-center, randomized studies on AH treatment in recurrent stroke prevention, and take into account functional features of cerebral hemodynamics in this patient group.

Key words: Arterial hypertension, stroke, antihypertensive therapy.

В последние десятилетия достигнуты несомненные успехи в первичной диагностике, лечении и профилактике артериальной гипертензии (АГ): установлены основные механизмы формирования и прогрессирования АГ, создана концепция органов-мишеней, раскрыт патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АГ, разработаны новые классы эффективных антигипертензивных препаратов, определены подходы к немедикаментозной и медикаментозной коррекции повышенного артериального давления (АД) с учетом стратегии сердечно-сосудистого риска. Однако ряд вопросов лечения АГ у пациентов с сосудистой патологией мозга остается дискуссионным.

Различные церебральные нарушения выявляются почти у половины лиц, страдающих АГ [1]. По данным

регистра инсульта НИИ неврологии РАМН, АГ диагностируется у 78,2% всех больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В России ежегодно цереброваскулярные болезни (ЦВБ) вновь регистрируются у 456,9 тыс. человек, при этом инсульт развивается более чем у половины из них, а соотношение кровоизлияний и ишемических НМК составляет 1:4–5. Риск повторного инсульта составляет 8–20%, а наличие АГ увеличивает этот риск еще на 34% [2,3,4]; от 5% до 15% лиц пожилого возраста страдают деменцией, причем на долю сосудистой деменции, в т.ч. обусловленной АГ, приходится до 20% – почти 1,5 млн. населения страны [5].

Сегодня не вызывает сомнений факт, что своевременная и адекватная антигипертензивная терапия способна предотвратить развитие тяжелых

сосудистых мозговых осложнений. Результаты различных мета-анализов, в которые включены десятки тысяч больных, свидетельствуют о том, что систематическая антигипертензивная терапия позволяет снизить относительный риск и частоту инсультов на 20-50% [6,7]. В 2001г впервые получены убедительные доказательства позитивной роли антигипертензивной терапии в профилактике повторных НМК [8].

Вместе с тем, имеется ряд нерешенных и спорных вопросов антигипертензивной терапии при цереброваскулярной патологии. Противоречия во взглядах на лечение АГ у этой категории больных, в основном, связаны с известным фактом нарушения ауторегуляции мозгового кровотока вследствие сосудистого гипертонического ремоделирования, сдвигом границ диапазона ауторегуляции вправо (в сторону более высоких значений АД) и феноменом острого срыва реакций ауторегуляции при дополнительном значительном повышении АД [9,10]. При ишемическом инсульте повышение АД может быть компенсаторной реакцией, направленной на поддержание кровотока в зоне гипоперфузии, что является обоснованием выжидательной тактики в отношении немедленного снижения АД в острейшем периоде заболевания [11,12].

Основную дискуссию при определении тактики лечения больных с сосудистой патологией мозга вызывают следующие положения: целевой уровень АД; степень активности антигипертензивной терапии, прежде всего сроки ее начала и темпы снижения повышенного АД, особенно в остром периоде инсульта; и, наконец, наличие церебропротективных эффектов у различных классов антигипертензивных препаратов с точки зрения их приоритетного использования.

В настоящее время имеются существенные отличия в тактике лечения АГ у больных с острыми и хроническими формами ЦВБ. Поэтому представляется целесообразным рассмотреть перечисленные спорные вопросы именно с этих позиций.

Острый инсульт

Подходы к оптимизации ургентной антигипертензивной терапии у больных с ОНМК заслуживают особого обсуждения. По данным литературы, повышение АД в первые сутки инсульта регистрируется у 93% больных, причем у 88% уровень АД превышает «обычные» цифры, что может быть результатом множества различных причин [13]. АГ у больных с ОНМК может предшествовать инсульту, являться физиологической реакцией на ишемию головного мозга или повышение внутричерепного давления (при обширных инфарктах полушарной локализации, инфарктах мозжечка и внутримозговых кровоизлияниях с развитием острой обструктивной гидроцефалии); может быть следствием активации симпатоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдо-

стероновой и кортизолной систем, результатом стресса, связанного с госпитализацией и развитием опасного для жизни заболевания и, наконец, реакцией на «белый халат».

В соответствии с этим, патогенетическое значение АГ у больных с ОНМК также весьма различно. Очевидно, что повышение АД, связанное с внутричерепной гипертензией, имеет компенсаторный характер и направлено на поддержание адекватного перфузионного давления. Поэтому формальная «нормализация» АД при данных обстоятельствах может оказаться фактором, вызывающим развитие дальнейшего необратимого повреждения головного мозга. Доказательством защитной (компенсаторной) функции транзиторного повышения АД при ишемическом инсульте служит факт спонтанной нормализации АД при успешной церебральной реваскуляризации, в частности в результате медикаментозного тромболизиса [14]. АГ при ОНМК в большинстве наблюдений имеет преходящий характер и к 3-7 суткам ОНМК спонтанно регрессирует [13]. Таким образом, в острейшем периоде ОНМК агрессивное снижение АД всем больным с повышенным АД нецелесообразно.

В целом, активность антигипертензивной терапии определяется уровнем повышения АД, характером инсульта (ишемический или геморрагический), наличием сопутствующих или конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время общепринятым является следующее положение: от ургентного парентерального применения антигипертензивных средств можно воздержаться, если систолическое АД (САД) < 180 мм рт.ст., а диастолическое АД (ДАД) не > 105 мм рт.ст. Ранее парентеральное введение антигипертензивных препаратов оправдано лишь в тех случаях, когда острое повышение АД имеет место при кровоизлиянии в мозг, острой гипертонической энцефалопатии, геморрагической трансформации инфаркта мозга, инфаркте миокарда (ИМ), расслоении аорты.

В обобщенном виде тактика антигипертензивной терапии при остром инсульте представлена в таблице 1. Следует обратить внимание на то, что оптимальным считают уровень САД 160-180 мм рт.ст. и ДАД 95-105 мм рт.ст., что ассоциируется с наименьшей частотой ранних и отсроченных ССО, неврологических осложнений и менее выраженным резидуальным неврологическим дефицитом [15,16]. Предпочтение отдается препаратам, исключаяющим срыв реакции ауторегуляции мозгового кровотока, а также легко титруемым. Согласно данным, представленным АНА (American Heart Association), указанным требованиям более всего соответствуют α -, β -адреноблокатор лабеталол и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) каптоприл и эналаприл [17]. Выраженное антигипертензивное действие оказывает также блокатор кальциевых каналов нимодипин (Нимотоп®, Байер

Таблица 1

Неотложное антигипертензивное лечение в острой фазе инсульта (1-7 день)

Экстренную антигипертензивную терапию проводят, если САД > 180 мм рт.ст. и ДАД > 105 мм рт.ст. Необходимо строгое наблюдение врача за динамикой состояния больного и мониторинг АД каждые 30 минут. АД снижают не более чем на 20% от исходного в течение 1-1,5 часов. У лиц с гипертоническим анамнезом или при отсутствии анамнестических сведений об уровне АД до инсульта АД не снижают < 160/90 мм рт.ст.

Уровень АД	Ишемический инсульт
< 180/105 мм рт.ст.	При АД < 180/105 мм рт.ст. активная антигипертензивная терапия не проводится, если нет специальных показаний (например, геморрагическая трансформация инфаркта мозга, острая гипертоническая энцефалопатия, острый ИМ, расслаивающая аневризма аорты).
180-200/105-115 мм рт.ст.	При САД 180-200 мм рт.ст. и ДАД 105-115 мм рт.ст. (среднее АД > 130 мм рт.ст.) применяют каптоприл, эналаприл, проксодолол, клонидин per os.
200-230/115-140 мм рт.ст.	При САД 200-230 мм рт.ст. и ДАД 115-140 мм рт.ст. (среднее АД > 130 мм рт.ст.) внутривенно применяют проксодолол, эсмолол, эналаприл.
>230/140 мм рт.ст.	Если САД > 230 мм рт.ст. и ДАД > 140 мм рт.ст. (по результатам двукратного измерения с интервалом 5 минут), в экстренном порядке назначают внутривенную инфузию нитропруссида натрия.
Геморрагический инсульт	
< 180/105 мм рт.ст.	Динамическое наблюдение (см. выше), применение каптоприла, эналаприла, клонидина per os.
180-230/105-140 мм рт.ст.	При САД 180-230 мм рт.ст. и ДАД 115-140 мм рт.ст. (среднее АД > 130 мм рт.ст.) внутривенно применяют эналаприл, проксодолол, эсмолол.
>230/140 мм рт.ст.	Если САД > 230 мм рт.ст. и ДАД > 140 мм рт.ст. (по результатам двукратного измерения с интервалом 5 минут), в экстренном порядке назначают внутривенную инфузию нитропруссида натрия.

АГ, Германия), широко применяемый в ангионеврологии при субарахноидальных кровоизлияниях для предупреждения вторичного вазоспазма церебральных артерий и нейропротекции.

Если больной ранее получал базисную антигипертензивную терапию, целесообразно ее продолжение и в остром периоде ОНМК. При этом рекомендуется поддерживать уровень АД > «привычного» на 15-20 мм рт.ст. Через 7-10 дней от начала развития инсульта возможности ауторегуляции мозгового кровотока, как правило, улучшаются, вследствие чего уменьшается риск церебральной гипоперфузии из-за избыточной редукции АД. В этот период при отсутствии самопроизвольного естественного снижения АД разрешается более активная антигипертензивная терапия, в т.ч. для профилактики повторного инсульта и других ССЗ. В литературе имеются сведения о безопасном и эффективном применении в ранние сроки инсульта (начиная с 1-2 недели заболевания) периндоприла, эпросартана, кандесартана [18,19,20]. Однако следует помнить, что особая осторожность показана при лечении больных пожилого возраста (> 60 лет), с окклюзирующими поражениями церебральных артерий.

Хронические формы сосудистой патологии мозга (последствия перенесенных НМК, дисциркуляторная энцефалопатия)

Современные представления о тесной взаимосвязи АГ с различными формами ЦВБ патологии подтверждают необходимость проведения антигипертензивной терапии [2,3]. В настоящее время получены доказательства безопасности и эффективности активного снижения АД и у пациентов, ранее перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) либо инсульт, в т.ч. при АГ I-II степеней, а также нормальном АД [8,21]. Основной целью лечения данной категории больных является уменьшение риска не только повторных НМК, но и прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии, развития и усугубления когнитивных расстройств, деменции. Предотвращение ИМ, внезапной сердечной смерти (ВСС), сердечной и почечной недостаточности также являются условием улучшения отдаленного прогноза [22].

Основные принципы антигипертензивной терапии при сосудистой патологии мозга соответствуют общим принципам, которыми руководствуются терапевты: непрерывность, регулярность, использование лекарственных средств современных классов [22,23]. Вместе с тем, приоритетный выбор конкретного антигипертензивного препарата по сей день считается важнейшим аспектом лечения АГ у больных с цереброваскулярной патологией. Действительно, традиционно цитируемые результаты крупномасштабных исследова-

Таблица 2

Интенсивность антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией и АГ различной степени тяжести

Количество антигипертензивных препаратов	Число больных (n),%		
	АГ I степени (n=33)	АГ II степени (n=79)	АГ III степени (n=79)
1	42	28	-
2	52	54	29
3	6	18	58
4	-	-	13

ний последних лет подчеркивают преимущества конкретных антигипертензивных лекарств в плане предупреждения повторного инсульта: периндоприл в сочетании с индапамидом — PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) и эпросартан — MOSES (Mortality and Morbidity after Stroke: Eprosartan and Nitrendipine in Secondary prevention). Однако необходимо помнить, что большинство участников данных проектов получали комбинированное лечение 2-5 препаратами. Поэтому наиболее оптимальным представляется подход, основу которого составляет не выбор одного, даже самого «доказанного» препарата, а использование рациональной комбинации антигипертензивных средств, обязательно включающей лекарства, эффективные с позиций доказательной медицины, с учетом степени повышения АД. Анализ собственных данных продемонстрировал, что антигипертензивная комбинация при ЦВБ может включать до 4-5 препаратов, число которых обычно пропорционально тяжести АГ (таблица 2). Иными словами, наряду с выбором конкретного антигипертензивного препарата или, в большинстве случаев их сочетания, первостепенное значение имеет степень снижения АД.

Это согласуется с выводами из исследования UKTIA (The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial) [24] о том, что снижение САД на 12 мм рт.ст. и ДАД на 5 мм рт.ст. уменьшает риск повторного инсульта на 34%, а также с результатами испытания PROGRESS [8], в котором комбинация периндоприла и индапамида, обеспечивая редукцию АД на 12/5 мм рт.ст. от исходного уровня, оказалась эффективной для вторичной профилактики НМК. В то же время снижение АД на 5/3 мм рт.ст., полученное в этом исследовании при монотерапии периндоприлом, не сопровождалось достоверным уменьшением риска повторного инсульта. Было установлено также, что блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ и, в меньшей степени антагонисты кальция и диуретики, вне зависимости от степени антигипертензивного эффекта индуцируют обратное ремоделирование и оказывают протективное действие на органы-мишени АГ. Это дает

основание предположить существование дополнительных гуморальных (нейрогормональных) механизмов, определяющих эффективность антигипертензивной терапии для вторичной профилактики церебральных осложнений АГ [25,26].

«Камнем преткновения» в спорах о стратегии и тактике лечения АГ при ЦВБ между терапевтами и неврологами является вопрос о целевом уровне АД. Действительно, сегодня сложились два подхода к определению оптимального уровня снижения АД у больных АГ с целью профилактики развития ССО и цереброваскулярных осложнений: (1) «кардиологический», базирующийся на результатах контролируемых, многоцентровых исследований, включавших преимущественно лиц с неосложненной АГ, и рекомендующий врачам достижение для всех больных единого «целевого» уровня независимо от его исходных показателей; (2) «неврологический», основанный на клиническом изучении мозгового кровотока у лиц, страдающих АГ с цереброваскулярной патологией [27].

Согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ 1999, для большинства больных АГ с целью предупреждения органических поражений необходимо поддержание АД на уровне < 140/90 мм рт.ст. Для пациентов, страдающих сахарным диабетом или заболеваниями почек, наилучший результат получен при более значительном снижении АД — до 130/80 мм рт.ст. Является ли этот уровень АД целевым и при лечении больных, уже имеющих церебральные нарушения? В литературе имеются довольно многочисленные данные, характеризующие риск развития повторных НМК в зависимости от достигнутых уровней АД. Суммируя эти сведения, можно сделать выводы об отсутствии единого целевого уровня АД для больных, уже имеющих цереброваскулярную патологию. Установлено [28], что инцидентность повторного инсульта и его сопряженность с величиной поддерживаемого АД различаются в зависимости от характера уже состоявшегося инсульта (инфаркт мозга или кровоизлияние). Выявлены особенности динамики риска повторного инсульта в зависимости от уровня ДАД при различных подтипах ишемического инсульта. Было обнаружено, что после атеротромботического

инсульта наименьшая частота рецидива церебрального события отмечалась при ДАД 85-89 мм рт.ст., а после лакунарного — 80-84 мм рт.ст. Исследования последних лет показали, что уровень не ДАД (как считалось ранее), а САД является более значимым фактором риска ССО, в т.ч. и инсульта [23]. Важнейшим фактором, имеющим несомненное влияние на планирование целевого уровня АД, считают также наличие гемодинамически значимого окклюзирующего атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. Установлено, что почти у половины больных с окклюзией сонной артерии имеется исходное снижение перфузии в одноименном полушарии [29]. При этом зависимость между величиной АД и риском инсульта у данной категории пациентов остается прямой и, в целом наименьшая частота мозговых событий регистрируется при САД 140-150 мм рт.ст. В случаях двустороннего стеноза сонных артерий, > 70% просвета сосудов, не только обнаруживается значительное снижение перфузии мозга, но и наблюдается обратная зависимость между уровнем САД и риском развития инсульта, а наименьший риск отмечен при САД 160-170 мм рт.ст. Важно, что приведенные данные являются не просто результатом краткосрочного исследования мозговой перфузии, а получены в ходе пятилетнего проспективного наблюдения.

По-видимому, следует согласиться, что на практике использование представленных уровней САД в качестве целевых для пациентов с ЦВБ довольно проблематично, т.к. в реальной жизни отсутствуют данные о состоянии перфузии мозга и ее изменениях в процессе антигипертензивной терапии. Каких-либо сведений о «целевых» уровнях АД для больных с окклюзирующим поражением позвоночных артерий, сифона сонной артерии и интракраниальных артерий пока не получено. Наконец, подавляющее большинство пациентов с гипертензионной сосудистой патологией мозга имеют признаки поражения другого важнейшего органа-мишени АД — сердца. Установлено, что при гипертонической энцефалопатии хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развивается почти у 80% больных, причем в половине случаев ХСН носит асимптомный характер и диагностируется только при доплер-эхокардиографии. Вместе с тем, наличие даже начальных стадий ХСН (I-IIA) характеризуется формированием зависимости кровотока в позвоночных артериях от сократительной функции сердца [30]. Это обстоятельство нельзя игнорировать при планировании антигипертензивной терапии.

С целью оптимизации подходов к лечению АД при цереброваскулярной патологии в НИИ неврологии РАМН выполнен цикл исследований [31,32], по результатам которых определены маркеры гипо-

реактивности сосудов мозга, иначе говоря, предикторы риска церебральной гипоперфузии при неадекватном снижении АД: наличие клинических признаков экстрапирамидного и/или псевдобульбарного синдрома, окклюзирующего поражения экстра- и интракраниальных артерий, а также деформаций магистральных артерий головы, очаговых (лакунарных) и диффузных (лейкоараоз) изменений вещества головного мозга, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС). Необходимо обратить особое внимание, что перечисленные критерии сопоставимы по информативности. Например, наличие у пациента типичных признаков псевдобульбарного или экстрапирамидного синдромов сопряжено с присутствием ГЛЖ, очаговых (или диффузных) изменений вещества мозга. При невозможности по той или иной причине инструментального обследования пациента это позволяет ориентироваться на клинические признаки.

Планирование желаемого уровня снижения АД у больных с ЦВБ на фоне АД должно строиться с учетом компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики. Ориентиром ее выраженного нарушения могут служить перечисленные выше маркеры гипореактивности сосудов мозга. При сохранности адаптационного резерва церебральной гемодинамики САД допустимо снижать на 20% и ДАД на 15%. При выраженных нарушениях в системе регуляции мозгового кровотока, т.е. при наличии у больного перечисленных маркеров, снижение САД не должно > 15%, а ДАД — 10% от стартового уровня [33].

Следует обратить внимание на то, что подобный подход к планированию степени снижения АД кардинально отличается от принятой тактики лечения неосложненной АД с целью первичной профилактики сосудистой патологии мозга, когда во главу угла ставится непереносимое достижение целевого уровня АД. Особенности лечения АД у больных с церебральными осложнениями обусловлены тем, что эти пациенты имеют различные адаптационные возможности сосудистой системы мозга и мозгового кровотока. Поэтому необходимость достижения единого уровня АД в результате антигипертензивного лечения представляется весьма сомнительной. По-видимому, речь должна идти об адекватной относительной редукции АД, которая соответствует возможностям ауторегуляции мозгового кровотока и не приведет к дальнейшему ухудшению церебральной перфузии. Важно иметь в виду, что у больных АД с цереброваскулярной патологией даже в случае небольшого, но длительного (в течение 3-5 лет) и стабильного снижения АД есть все основания для значительного улучшения отдаленного прогноза.

Литература

1. Парфенов В.А., Горбачева Ф.Е., Герасимова О.Н. Цереброваскулярные аспекты антигипертензивной терапии. РМЖ 1992; 5-12: 38-40.
2. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики. Атмосфера. Кардиология 2001; 1: 5-7.
3. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. Москва «Реафарм» 2001.
4. Федин А.И. Профилактика инсульта Атмосфера. Нервные болезни 2004; 2: 2-12.
5. Медведев А.В. Патогенез сосудистой деменции. Ж неврол психиатр 1995; 5: 97-100.
6. Collins R, Petro R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2: short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-39.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000; 355: 1955-64.
8. Randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
9. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. Москва «Медицина» 1987.
10. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. Circulation 1976; 53(4): 720-7.
11. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke — The blood pressure in acute stroke collaboration (BASC). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
12. Vasoactive drugs for acute stroke — The blood pressure in acute stroke collaboration (BASC). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
13. Парфенов В.А., Вахнина Н.В. Артериальная гипертензия и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте. Невролог ж 2001; 6(4): 19-22.
14. Mattle HP, Kappeler L, Arnold M, et al. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. Stroke 2005; 36: 264-9.
15. Leonardi-Bee J, Bath P, Phillips SJ, Sandercock P. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. Stroke 2002; 33: 1315-20.
16. Castillo J, Leira R, Garcia M, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. Stroke 2004; 35: 520-7.
17. Adams HP, Adams RJ, Brott TG, et al, for the Stroke Council of American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003; 34: 1056-83.
18. Walters MR, Bolster A, Dyker AG, Lees KR. Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion in stroke patients with carotid disease. Stroke 2001; 32: 473-8.
19. Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Петухов Е.Б. и др. Применение эпросартана мезилата для контроля уровня артериального давления у больных с ишемическим инсультом. Ж неврол психиатр им.С.С.Корсакова 2002; 102(4): 26-30.
20. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS study. Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. Stroke 2003; 34: 1699-703.
21. www.prouson.com/eprosartan
22. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Пересыпко М.К. Принципы и цели длительной антигипертензивной терапии при гипертонической болезни. Кардиология 1999; 9: 80-90.
23. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000. Москва 2001.
24. UKTIA Study Group. The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial. Final results. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1991; 54: 1044-54.
25. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. Stroke 2003; 34(11): 2741-9.
26. Lawes C, Bennet D, Feigin V, Rodgers A. Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. Stroke 2004; 35: 776-85.
27. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Артериальная гипертензия и профилактика цереброваскулярных заболеваний. Позиция невролога. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 4: 2-13.
28. Irie K, Yamaguchi T, Minetatsu K, et al. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993; 24: 1844-9.
29. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. Stroke 2003; 34: 2583-92.
30. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Машин В.В. Взаимосвязь между центральной гемодинамикой и кровотоком в магистральных артериях головы у больных гипертонической энцефалопатией и хронической сердечной недостаточностью. Тезисы V конференции ОССН «Сердечная недостаточность 2004». Москва. 7-9 декабря 2004; 68.
31. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В. Реактивность сосудов головного мозга у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и риск развития гипоперфузии мозга. Тер архив 2001; 2: 43-8.
32. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В., Шарыпова Т.Н. Церебральная перфузия у больных артериальной гипертензией и хроническими формами сосудистой патологии головного мозга. Тер архив 2003; 12: 32-6.
33. Шарыпова Т.Н., Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В. Церебральная перфузия на фоне антигипертензивной терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Материалы конференции «Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии». Москва 2001; 209.

Поступила 11/04-2005

Принципы современной терапии хронической ишемической болезни сердца. Роль антиангинальных препаратов

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Modern principles of chronic coronary heart disease management. The role of antianginal medications.

S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

В статье дается представление об ишемической болезни сердца (ИБС) как заболевании, значительно ухудшающем прогноз жизни больного. Отмечается, что основным проявлением хронической ИБС является стабильная стенокардия напряжения. Приводятся основные принципы лечения хронической ИБС, значительное внимание уделяется терапии антиангинальными препаратами.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, медикаментозное лечение, антиангинальные препараты.

Coronary heart disease (CHD) is characterized as a pathology substantially worsening life prognosis. The typical manifestation of chronic CHD is stable effort angina. Main principles of chronic CHD management are reviewed, with focus on antianginal drug therapy.

Key words: Coronary heart disease, drug therapy, antianginal medications.

Ишемическая болезнь сердца — основная причина смертности населения

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самой частой причиной смерти практически в любой развитой стране. В США от ИБС ежегодно умирает ~ 500 тыс. человек. В России проблема ИБС стоит еще более остро, т.к. смертность от нее значительно выше. Стандартизованный по возрасту показатель смертности от ИБС среди мужчин в 1995-98 гг в России составлял 330,2 на 100 тыс., в то же время аналогичный показатель в США был 129,2 [1, 2]. Как причина смерти в России и в странах Запада ИБС однозначно занимает первое место [2].

Стенокардия напряжения — основное проявление хронической ИБС

Хорошо известно, что течение ИБС может быть различным. Болезнь может начинаться остро — нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (ИМ). Однако не менее часто ИБС сразу приобретает хроническое течение, в этом случае основным проявлением заболевания является стабильная стенокардия напряжения. Согласно совре-

менным рекомендациям по диагностике и лечению стенокардии, типичную стенокардию напряжения можно установить лишь в том случае, если присутствуют три ее признака: боли или чувство дискомфорта за грудиной, связь появления этих болей с физической (ФН) или эмоциональной нагрузкой, исчезновение этих болей после прекращения нагрузки или приема нитроглицерина [3].

Причиной стенокардии, как правило, служит так называемая преходящая ишемия миокарда — состояние, возникающее при увеличении работы сердца и проявляющееся несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по атеросклеротически суженным коронарным артериям (КА).

Само по себе наличие стенокардии как синдрома может свидетельствовать о повышенном риске смерти. Этот факт был доказан в ряде эпидемиологических исследований. Шальнова С.А. 1999 показала, что у лиц, предъявляющих жалобы на боли в грудной клетке, не связанные с ФН, т.е. на кардиалгии, смертность была более чем в 3 раза меньше, чем у лиц со стенокардией, когда боль, связана с ФН [4].

Отрицательная прогностическая роль преходящей ишемии миокарда, выявленной с помощью пробы с ФН или суточного мониторингирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ), была установлена в ряде крупных международных исследований. В исследовании АСІР (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study) было продемонстрировано, что смертность больных ИБС находилась в прямой зависимости от того, была ли выявлена преходящая ишемия миокарда при пробе с ФН и от того, сколько эпизодов преходящей ишемии миокарда обнаружено у этих больных при СМ ЭКГ [5].

Основные принципы лечения хронической ИБС

Лечение ИБС, во-первых, имеет целью устранить симптомы заболевания, в первую очередь приступы стенокардии; во-вторых, оно должно положительно влиять на прогноз заболевания или, по крайней мере, не ухудшать его; в-третьих, оно должно обладать минимумом побочных и нежелательных эффектов. Основные принципы лечения хронической ИБС базируются на результатах крупных, контролируемых исследований. Они достаточно четко изложены в ряде современных международных и национальных рекомендаций по лечению этого заболевания.

Выбирая стратегию лечения, следует помнить, что прогноз хронической ИБС сильно отличается у разных больных, в первую очередь он зависит от распространенности поражения КА, а также от наличия нарушения функции левого желудочка (ЛЖ). Ежегодная смертность больных ИБС с поражением одной КА, по данным коронароангиографии (КАГ), составляет 2%, с поражением 2 КА — 7%, с поражением 3 КА — 11% [6]. Задача врача не только грамотно установить диагноз ИБС, но и оценить ее риск у каждого конкретного больного.

С внедрением инвазивных методов лечения — операций аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и баллонной коронарной ангиопластики (БКА), возможности лечения ИБС значительно расширились. Не следует думать, однако, что использование этих методов может решить проблему лечения ИБС и избавить от необходимости медикаментозной терапии.

В уже упоминавшемся исследовании АСІР было продемонстрировано, что у 43% больных после реваскуляризации — АКШ или БКА, в течение 1 года вновь появляется преходящая ишемия миокарда [5]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, проведение этих процедур при стабильном течении ИБС рекомендуют лишь в тех случаях, когда лекарственная терапия неэффективна или недостаточно эффективна [3]. Согласно Европейским рекомендациям по лечению больных хронической ИБС, решая вопрос о выборе стратегии лечения у конкретного больного, врач должен не просто установить диагноз, но и оценить риск

тяжелых осложнений ИБС, в первую очередь ИМ и смерти. Если существуют аргументы, что процедуры по реваскуляризации миокарда в состоянии улучшить прогноз заболевания, то врач, независимо от клинической картины, должен приложить все усилия, что эти процедуры были выполнены. Если же уверенности в том, что процедуры реваскуляризации улучшат прогноз жизни больного, нет, то следует предпочесть медикаментозную терапию. В том случае, если она не дает адекватного эффекта в отношении симптомов ИБС, что повторно следует рассмотреть вопрос о возможности проведения реваскуляризации миокарда [7].

Для улучшения прогноза ИБС необходимо использовать целый комплекс лекарственных препаратов. К ним относятся в первую очередь ацетилсалициловая кислота (аспирин), β -адреноблокаторы (ББ), статины. Терапия аспирином в дозе 75-325 мг/сут. должна быть назначена всем больным ИБС или даже с подозрением на нее, не имеющим противопоказаний к применению этого препарата. Это заключение основано на результатах исследований, показавших, что аспирин у больных стабильной стенокардией снижает риск неблагоприятных событий — смерти или ИМ, как фатального, так и нефатального, в среднем на 33% [7].

Значительный вклад в улучшение прогноза жизни больных ИБС вносят ББ. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что ББ существенно снижают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни, в первую очередь у больных, перенесших ИМ. Поэтому терапия ББ должна быть обязательной у всех больных ИБС, у которых отсутствуют противопоказания к назначению этих препаратов.

Не менее важно лечение препаратами, снижающими содержание холестерина (ХС) в крови, среди которых ведущая роль принадлежит статинам. В ряде крупных, контролируемых исследований неоднократно показано, что назначение этих препаратов существенно снижает вероятность осложнений ИБС и сердечно-сосудистой смерти при повышенном уровне ХС у больных с самой разнообразной тяжестью ИБС, а также у лиц без ИБС с высоким риском развития заболевания. В последнее время появились данные о том, что назначение статинов оказывает благоприятное влияние на прогноз ИБС даже при нормальном уровне липидов, поэтому эти препараты стали рекомендовать при распространенном атеросклерозе КА даже при нормальной концентрации ХС в крови.

Роль антиангинальной терапии

Антиангинальные препараты предупреждают появление так называемой преходящей ишемии миокарда. Таким образом они устраняют или урежают приступы стенокардии напряжения и повы-

шают переносимость пациентами ФН. Терапия этими препаратами является обязательным компонентом лечения всех больных хронической ИБС, особенно в тех случаях, когда переносимость ФН существенно снижена (стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) и выше по классификации Канадской ассоциации кардиологов). К сожалению, нередко терапия антиангинальными препаратами на практике проводится формально и не достигает поставленной задачи [8]. Отчасти это объясняется тем, что эффективность всех этих препаратов подвержена значительной индивидуальной вариабельности: у одного больного наибольшим эффектом могут обладать нитраты, у другого — ББ или антагонисты кальция (АК). В исследовании КИАП (Кооперативное исследование по изучению эффективности антиангинальных препаратов) было показано, что нитраты (изосорбида динитрат) являются самыми эффективными, т.е. препаратами выбора, у 27% больных стабильной стенокардией напряжения, а АК (нифедипин) — у 19% больных [11]. Показано, что если тщательно подбирать дозу стандартных антиангинальных препаратов — нитратов, ББ и АК, используя метод дозированных ФН, то существенного антиангинального эффекта можно добиться более чем у 90% больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК [9].

В настоящее время различают три основных группы антиангинальных препаратов — нитраты, ББ и АК. Механизм действия их различен. Существуют также вспомогательные средства. В рекомендациях по лечению стенокардии Американской Ассоциации кардиологов их называют «прочие» [3]. К ним относят молсидомин, никорандил, «метаболические» препараты — триметазидин, ранолазин и L-карнитин и др.

Бета-адреноблокаторы

Как уже отмечалось, ББ необходимо назначать практически всем больным с установленным диагнозом ИБС (при отсутствии противопоказаний) для улучшения прогноза заболевания. Известно, что ББ обладают отчетливым антиангинальным действием. Однако нередко это действие при монотерапии ББ оказывается недостаточным, поэтому к ним добавляют либо АК из группы дигидропиридинов, либо нитраты.

При невозможности назначения ББ из-за противопоказаний — бронхиальной астмы или обструктивных заболеваний легких, вместо них используют недигидропиридиновые АК — верапамил или дилтиазем, имеющие определенное сходство с ними в механизме действия.

Очень важно, что ББ необходимо назначать в адекватных дозах: лишь тогда можно рассчитывать, что они окажут отчетливый антиишемический эффект. Единственным, надежным критерием адекватности дозы препарата является степень достигну-

той блокады β -адренорецепторов, о которой можно судить по уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС). В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца, ЧСС в покое при лечении ББ должна составлять 55-60 ударов в мин. У больных тяжелой стенокардией ЧСС рекомендуют уменьшать < 50 ударов в мин при условии, что при этом не возникает неприятных симптомов и не развиваются нарушения проводимости [3].

Антагонисты кальция

АК делятся на две группы — дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин) и недигидропиридины (верапамил и дилтиазем); фармакологические свойства этих двух групп, показания и противопоказания к их назначению, побочные действия существенно различаются. Следует помнить, что АК первого поколения, к ним относят препараты нифедипина короткой продолжительности действия, вообще не должны использоваться для лечения больных ИБС, т.к. нередко вызывают побочные эффекты и могут спровоцировать ряд осложнений.

Весьма важно, что дигидропиридиновые АК второго поколения — амлодипин и препараты нифедипина пролонгированного действия, при длительном регулярном применении способны тормозить прогрессирование атеросклероза периферических артерий [10,11].

Нитраты

Нитраты (нитроглицерин, нитроглицерин) — старейшая группа антиангинальных препаратов; они используются для купирования и профилактики приступов стенокардии со второй половины 19 века. В настоящее время в качестве нитратов применяют три препарата — нитроглицерин, изосорбида динитрат (ИД) и изосорбида-5-мононитрат (ИМН). Лекарственных форм нитратов существует значительно больше: таблетки для приема под язык, обычные таблетки для приема внутрь, таблетки и капсулы для приема внутрь пролонгированного действия, аэрозоли, буккальные таблетки или пластинки для аппликации на слизистую десны, наклеиваемые пластыри. Механизм действия всех нитратов абсолютно одинаков. Для практического врача важнее подразделять их не по названию препарата или лекарственной форме, а по продолжительности действия. Поэтому нитраты делят на препараты короткого действия — длительность эффекта < 1 часа, препараты умеренно пролонгированного действия — длительность эффекта 1–6 часов, и препараты значительно пролонгированного действия — длительность эффекта > 6 часов [12].

Нитраты обладают выраженным антиангинальным действием, однако при их регулярном применении это действие может ослабевать, а иногда даже полностью исчезать за счет развития привы-

кания или толерантности. Единственный, надежный способ предупредить развитие привыкания к нитратам — назначать их прерывисто, т.е. таким образом, чтобы в течение дня создавались периоды, когда препарат не присутствует в организме [3,7]. Для этого можно использовать либо препараты умеренно пролонгированного действия, назначая их 2-3 раза в день (утром, днем и вечером), либо препараты значительно пролонгированного действия, назначая их 1 раз в день (утром). В последнее время большой популярностью пользуются препараты ИМН пролонгированного действия. Они обеспечивают достаточно длительный и стабильный антиангинальный эффект в течение дня, при этом не вызывают синдрома отрицательного последствия.

С помощью метода фармакодинамических исследований на тредмиле было показано, что через 12 часов после однократного приема препарата Оликард® ретард (Солвей Фарма, Германия) — первый препарат ИМН пролонгированного действия, у больных стабильной стенокардией напряжения сохраняется достаточно выраженный антиангинальный эффект, не уступающий эффекту через 2 часа после приема препарата [13].

Еще одной проблемой, нередко возникающей при назначении нитратов, является головная боль — наиболее частое побочное действие препаратов этой группы. После первого приема нитратов головная боль возникает более чем у половины больных. При продолжении лечения выраженность головной боли обычно уменьшается, иногда она полностью исчезает, однако у некоторых больных она сохраняется, что делает невозможным продолжение лечения.

Показано, что при применении препаратов ИМН значительно пролонгированного действия частота случаев возникновения головной боли и ее выраженность уменьшаются по сравнению с препаратами ИД умеренно пролонгированного действия. Было продемонстрировано, что в первые 10 дней терапии частота возникновения головной боли при

назначении нитросорбида — препарата ИД умеренно пролонгированного действия, более чем в 2 раза превышала таковую при применении Оликарда® [13].

Комбинации антиангинальных препаратов

Для достижения более полного антиангинального эффекта нередко используют комбинации разных антиангинальных препаратов. Нитраты хорошо сочетаются с ББ и недигидропиридиновыми АК. Высокоэффективно сочетанное применение ББ и дигидропиридиновых АК.

Однако в ряде случаев при совместном назначении двух антиангинальных препаратов их действие не усиливается, а, напротив, ослабевает. Например, при совместном назначении нитратов и дигидропиридиновых АК у 20-30% больных антиангинальное действие ухудшается по сравнению с применением каждого из препаратов в отдельности, при этом нарастает риск побочных явлений [14].

Добавление к основным антиангинальным средствам препаратов «метаболического» действия может усилить их эффективность, улучшить их переносимость.

Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что грамотное и последовательное лечение больных хронической ИБС способно положительно повлиять на течение болезни, улучшить ее прогноз, устранить или уменьшить ее симптомы. Современные рекомендации по лечению этого заболевания дают врачу достаточно четкий алгоритм действий, пользуясь которым врач, учитывая особенности течения ИБС у каждого конкретного больного, может выбрать оптимальную тактику лечения. Хотелось бы, чтобы эти рекомендации чаще реализовались в практической деятельности, поскольку на сегодняшний день далеко не все больные ИБС получают то лечение, которое могло бы принести им реальную пользу [15].

Литература

1. D'Agostino RB, Russel MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J* 2000; 139: 272-81.
2. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Москва 2002.
3. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2003; 41: 159-68.
4. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1999.
5. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] Study. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1395-401.
6. Reeves TJ, Oberman A, Jones WB, Sheffield LT. Natural history of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1974; 33: 423-30.
7. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
8. Wiest F, Bryson C, Burman M, et al. Suboptimal pharmacotherapeutic management of chronic stable angina in the primary care setting. *Am J Med* 2004; 117: 234-41.
9. Metelitsa VI, Kokurina EV, Martsevich SY. Individual choice and long-term administration of the antianginal drugs for secondary prevention of ischemic heart disease: problems, new approaches. *Sov Med Rev A Cardiology* 1991; 3: 111-34.
10. Poole-Wilson P, Lubsen J, Kirwan B, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.

11. Nissen S, Tuzeu M, Libbi P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-26.
12. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 76-83.
13. Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева М.П., Кутишенко Н.П. Поиск оптимальных схем назначения нитратов: рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм — обычных таблеток изосорбида динитрата (нитросорбид) и изосорбид-5-моонитрата пролонгированного действия (оликард) у больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваск тер профил 2003; 2(2): 53-7.
14. Кукушкин С.К. Обоснование терапии комбинациями антиангинальных препаратов у больных стенокардией с помощью фармакодинамических и фармакокинетических исследований. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1994.
15. Марцевич С.Ю. Лечение хронической ишемической болезни сердца: рекомендации доказательной медицины и реальная действительность. Кардиоваск тер профил 2003; 2(3): 53-7.

Поступила 04/05-2005

Васкулярные ростовые факторы в патогенезе гипертензивных состояний

О.А. Гомазков

НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН. Москва, Россия

Vascular growth factors in hypertensive state pathogenesis

O.A. Gomazkov

V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia.

Обобщение и анализ информации о роли нейротрофических и ростовых факторов в формировании сосудистой патологии, артериальной гипертензии (АГ) и органных поражений (ОП) позволяет определить новые позиции терапевтической стратегии. Становится все более очевидным, что помимо систем пептидных регуляторов (ангиотензин II, эндотелин-1, атриальные натрийуретические факторы), катехоламинов и др. в патогенезе кардиоваскулярных расстройств принимают участие полипептидные ростовые и нейротрофические факторы, встроенные в общую систему химической регуляции. Они выполняют функцию регуляторов нормальных и дисбалансированных процессов и непосредственно причастны к триаде «окислительные стресс — воспаление — эндотелиальная дисфункция», служащей основой развития АГ и ОП. Среди этих факторов первостепенный интерес представляют: Эндотелиальный фактор роста сосудов, Инсулиноподобные факторы роста, Тромбоцитарный ростовой фактор, Трансформирующие ростовые факторы, Фактор роста фибробластов, Фактор некроза опухоли. Структурные и функциональные особенности этих соединений и их значимость в качестве возможных посредников и/или предикторов и мишеней патологических процессов в сосудистой стенке представлены в настоящей статье.

Ключевые слова: ростовые и нейротрофические факторы, сосудистое воспаление, дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия.

Summarizing and analyzing the information on the role of neurotrophic and growth factors in vascular pathology, arterial hypertension (AH), and organ damage (OD) pathogenesis, enables us to set new targets for treatment strategy. It is more and more evident that, besides the systems of peptide regulators (angiotensin II, endothelin-1, atrial natriuretic factors), catecholamines, etc., cardiovascular pathology pathogenesis is influenced by polypeptide growth and neurotrophic factors, participating in the complex chemical regulation process. They act as regulators of normal and pathological processes, and are directly linked with the triade “oxidative stress-inflammation-endothelial dysfunction”, that is crucial in AH and OD pathogenesis. Among these factors, the most prospective are: endothelial vascular growth factor, insulin-like growth factors, platelet growth factor, transforming growth factors, fibroblast growth factor, tumor necrosis factor. Structural and functional features of these substances, together with their role as possible mediators and/or predictors and targets in vascular pathology processes, are described in this article.

Key words: Growth and neurotrophic factors, vascular inflammation, endothelial dysfunction, arterial hypertension.

Введение

Тканевые и клеточные химические регуляторы представляют комплексную, полифункциональную структуру управления сердечно-сосудистой системой (ССС). Спектр этих факторов рассматривается как вполне определенный; он включает вещества олигопептидной природы — ангиотензины, эндотелин, кинины и др., белки — цитокины и ростовые пептидные факторы, и низкомолекулярные соединения, типа «вездесущего» оксида азота (NO).

Исследования многообразных групп химических регуляторов ССС, позволяют говорить об

общих биохимических принципах управления сосудистой стенкой. Патологические нарушения, включающие реперфузионные повреждения, активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), реализуются по механизму, сходному с развитием воспалительного ответа и апоптоза.

Однако, в последнее десятилетие перечень семейств химических регуляторов пополнился сведениями о ростовых факторах, участие которых в процессах регуляции ССС организма представляется значительным.

© Гомазков О.А., 2005

Тел.: (095) 247-30-29

Роль регуляторных молекул в сосудистом воспалении и дисфункции эндотелия

Последовательный ряд событий, развивающихся на уровне эндотелия при участии молекулярных регуляторов различного класса, является основой формирования сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункции (ЭД), артериальной гипертензии (АГ) и последующих структурных и функциональных нарушений в ССС.

Суммированы клинические данные, свидетельствующие о значении окислительного стресса и сосудистого воспаления как начальных инцидентов васкулярной патологии. Известно, окислительный метаболизм в сосудистых клетках любого класса балансирует на соотношении процессов, где важное место принадлежит образованию активных форм кислорода (АФК); продукция последних связана с функцией клеточной восстановленной никотинамидаденин динуклеотидфосфата (NAD(P)H) оксидазы [1,2,]. Роль АФК в сосудистых структурах многогранна: влияние на рост клеток, их миграцию, индукцию секреции экстрацеллюлярных матричных белков, воспаление, апоптоз. В нормальных физиологических условиях АФК, как важный компонент интрацеллюлярных посредников и внутриклеточной сигнальной системы, обеспечивает поддержание сосудистой функциональной интеграции. АФК увеличивает содержание внутриклеточного Ca^{2+} — основной детерминанты сосудистой реактивности. Однако, дисбаланс проокислительных и антиокислительных компонентов метаболизма (нарушение редокс-равновесия) приводит к окислительному стрессу, который является, по-видимому, исходной причиной различных форм васкулярной патологии, приводящих к повреждению сосудистого эндотелия, ремоделированию, атеросклерозу и АГ. Известно, что антиокислительные соединения улучшают эндотелиальную функцию (ЭФ), снижают явления сосудистого воспаления, ремоделирования, а также понижают артериальное давление (АД).

Особенности анатомического положения, комплекс функций («перекрестие» процессов), связанных с эндотелием, непрерывность меняющихся нагрузок и другие компоненты нормального и патологического состояния организма выделяют эндотелий в качестве одного из наиболее уязвимых органов. ЭД определяется как состояние нарушенной ЭЗВД и повышенной его адгезивности [3-5]. Установлено, что у пациентов с эссенциальной АГ снижена агрегационная активность тромбоцитов, и наоборот, повышен уровень растворимых адгезивных молекул, а также Инсулиноподобного фактора роста (IGF-I) [6].

Различные медиаторы воспалительного процесса принимают участие в начальных фазах патогенеза. Ведущие факторы АГ — пептиды ангиотензин II (АТII) и эндотелин-1 — промотируют атеросклеротический процесс через включение воспалитель-

ных механизмов. Установлено, что провоспалительные процессы, обусловленные АТII, развиваются, в первую очередь, в больших анастомозах и малых артериях, в почках и в сердце.

АТII оказывается, таким образом, одной из ключевых составляющих инициации воспаления сосудистой стенки. Получено большое число данных, которые определяют место этого пептида в процессах провоспалительного каскада, включающего увеличение васкулярной проницаемости (при посредничестве простагландинов и видоизмененных цитоскелетных белков), активацию адгезивных молекул и хемокинов, мобилизацию воспалительных и иммунокомпетентных клеток [7]. Представлены данные о том, что АТII стимулирует эндогенную и экстрацеллюлярную продукцию АФК (O_2^-) нейтрофилами, клетками, активно мобилизуемыми при воспалении. В этот процесс включается далее каскад сигнальных молекул (p38MARK, ERK1/2, JNK1/2) и флавиновые оксидазы [8]. Одним из ведущих молекулярных механизмов активности АТII оказывается стимуляция нуклеарного фактора (NF- κ B), транскрипторного белка, который регулирует экспрессию провоспалительных цитокина и хемоаттрактивного белка MCP-1. Индуцируемая АТII транскрипция ведет к экспрессии вышеупомянутых адгезивных молекул и провоспалительных цитокинов типа фактора опухолевого некроза TNF- α (tumour necrosis factor- α) [9]. Зофеноприл, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), существенно снижает образование супероксидов и уровень внутриклеточных АФК. При этом также уменьшается экспрессия адгезивных молекул, Р-селектина и TNF- α , компонентов провоспалительного процесса [10]. С этих позиций очевиден молекулярный механизм протективного действия фармакологических соединений, тормозящих действие АТII и препятствующих развитию АГ и атеросклероза. Установлено, что активность АПФ и рецептора AT_1 значительно увеличена в фиброзной структуре атеросклеротической бляшки. ИАПФ или блокаторы рецептора AT_1 снижают развитие воспалительных васкулярных явлений [11].

Идентифицирована роль NO, активируемого через ангиотензиновые рецепторы, в провоцировании воспалительных явлений в сосудистой стенке. Еще одним компонентом развития воспаления является эндотелин-1. Обнаруженные провокаторы воспалительного процесса в сосудах могут служить маркерами и точками терапевтического влияния на патологию [12].

АГ, вызываемая в эксперименте ингибитором синтазы азота L-NAME (N- нитро, L- аргинин-метилловый эфир), ухудшала ЭФ с одновременным снижением продукции простациклина. Эналаприл или квинаприл, ИАПФ, вводимые в течение двух недель, снижали АД и были в равной степени

эффективны в улучшении ЭФ, синтеза простаглицина эндотелиальными клетками и восстановления информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) эндотелиальной синтазы азота (eNOS) в препарате аорты [13].

У спонтанно-гипертензивных крыс (СГК) терапия квинаприлом или манидипином (Ca^{2+} -антагонист) приводила к снижению систолического АД (САД) и улучшению функции ЭЗВД; эффект ИАПФ сопровождался увеличением продукции NO клетками эндотелия [14].

Теоретические и клинические аспекты проблемы рассматриваются в обзорах [15-17].

Ростовые и нейротрофические факторы

Начало исследования этого класса химических регуляторов было положено открытием Levi-Montalcini R [18], впервые описавшей в 1951г фактор роста нервов NGF (Nerve Growth Factor). Полвека спустя была установлена роль NGF в контроле нейрональной экспрессии ангиогенных и вазоактивных факторов [19]. Работы последующих лет позволили определить несколько семейств, подобных по структуре и функциям NGF, которые в соответствии с основным профилем физиологической активности можно разделить на «Нейротрофические» и «Ростовые» факторы [20].

В общей форме можно определить, что эти вещества являются крупными полипептидами, которые, воздействуя на различные типы клеток, участвуют в реализации их функций в широком спектре жизненного цикла. Действие ростовых и нейротрофических факторов заключается в модуляции биологических процессов, осуществляемых на различных уровнях; в конечном счете, влияние состоит в регуляции экспрессии генов функционально значимых белков, рецепторов, медиаторов и, соответственно, включении и/или выключении альтернативных регуляторных звеньев (систем). Основная роль ростовых и нейротрофических факторов состоит в регуляции переживания, дифференцировки и роста клеток различных тканей и организации основных физиологических процессов. Исходно факторы синтезируются в лимитированных количествах, активно экспрессируясь в соответствии с функциональной потребностью. Часть их действует, как правило, локально в пределах ограниченной популяции клеток (ауто- или паракринная регуляция), другие (или в других ситуациях) — генерализованно, циркулируя с током крови, и потому изначальное наименование отдельных групп соединений может не соответствовать профилю их действия.

Структурно ростовые факторы представлены полипептидами (малыми белками) в несколько десятков (до 100-150) аминокислотных остатков, организованных в одно- или двухдоменные формы. Реализация активности любого фактора происходит при взаимодействии с рецептором; специфичность взаи-

модействия лиганда и рецептора отвечает характеру запускаемых сигнальных реакций и определенному типу биологического процесса. В целом, нейротрофические и ростовые факторы, цитокины и гормоны опосредуют межклеточную коммуникацию, участвуя в регуляции специфических функций.

Выделяя в рамках настоящей публикации преимущественно кардиоваскулярную активность ростовых факторов, следует определить семейства: Эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), IGF-I; Тромбоцитарного ростового фактора (PDGF); Фактора некроза опухоли (TNF-alpha); Трансформирующего ростового фактора (TGF); Фактора роста фибробластов (FGF). В общей форме можно определить, что все они участвуют в регуляции роста, дифференцировки, локомоции и сократимости клеток вазальных тканей, включая клетки крови. По типу запускаемых сигнальных реакций ростовые факторы характеризуются преимущественно как митогены, т.е. промотеры активности ядерного аппарата клетки. По ряду структурных и функциональных признаков ростовые факторы сходны с цитокинами.

На рисунке 1 представлены сведения о количестве публикаций по основным химическим регуляторам за период 2000-2004гг. Данные приведены применительно к месту их действия, по рубрикам: «кровь» — «сосуд» — «сердце». Общее число публикаций для VEGF, IGF-I не уступает сведениям для наиболее «популярного» вазоактивного пептида — АП II. Однако значительно меньше исследований о роли этих ростовых факторов в отношении функции сердца. «Рекордсменом» во всех отношениях оказывается TNF-alpha, по которому общее число статей составляет за последние пять лет > 20 тысяч и в два с лишним раза превышает информацию об АП II или VEGF в рубрике «кровь». Это косвенным образом указывает на растущий интерес к исследованию нового класса химических регуляторов в соответствии с их значимостью для проблем медицины, физиологии, биохимии.

Эндотелиальный фактор роста сосудов — VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Общие представления. VEGF представляет семейство сходных по структуре и функциям ростовых факторов. VEGF-A, первый из идентифицированных представителей, фигурировал как «васкулотропин», или фактор сосудистой проницаемости VPF (vascular permeability factor). В настоящее время описаны по крайней мере четыре подтипа VEGF, с отличающимися функциями.

VEGF представляет собой группу эндотелий-специфических полипептидов, секретируемых митогенов, которые ускоряют рост сосудов, их пролиферацию и проницаемость. Экспрессия VEGF стимулируется рядом воздействий, в частности высокими дозами глюкозы. VEGF играет патогенетическую роль в микроциркуляторной дисфункции, обусловленной гипергликемией.

Благодаря уникальным функциям, VEGF реализует корреляцию процессов проницаемости, воспаления, ангиогенеза. Экспрессия мРНК VEGF отмечена в сосудистых регионах на всех стадиях эмбриогенеза, в первую очередь в клетках, подверженных капилляризации. VEGF синтезируется в макрофагах, Т-клетках, астроцитах, гладкомышечных клетках (ГМК), кардиомиоцитах, эндотелии, кератиноцитах, в ряде опухолей. Гипоксия служит одной из основных причин активации VEGF.

Ангиогенез и нейрогенез в развивающемся мозге регулируются при участии VEGF и его рецепторов, широко представленных в нейронах и в сосудистом эндотелии. VEGF увеличивает ангиогенез в ишемизированных областях мозга и снижает неврологический дефицит; блокада VEGF специфическими антителами в острой фазе ишемического инсульта уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера и увеличивает риск геморрагической трансформации [21]. Хроническая гипоперфузия тканей мозга крысы вызывает длительную экспрессию мРНК VEGF и самого пептида, которая коррелирует со стимулированным ангиогенезом [22].

О роли VEGF в патогенезе различных форм АГ. АТII, как фактор, причастный к васкулярному воспалению, активирует синтез VEGF. Инфузия АТII мышам стимулирует локальную экспрессию VEGF и его рецепторов в стенке аорты; при этом выявляются инфильтрация моноцитов в стенке аорты и ремоделирование (утолщение сосудистой стенки и фиброз). Блокада VEGF геным трансфером его рецептора (sFlt-1) ослабляет вызываемые АТII процессы воспаления и ремоделирования. При этом sFlt-1 не влияет на вызываемую АТII АГ и гипертрофию миокарда [23]. С другой стороны, известно, что АТII при участии AT2 рецепторов тормозит вызываемую VEGF структуризацию и миграцию эндотелиальных клеток в экспериментальных условиях [24]. Таким образом, многоликая роль АТII оказывается связанной с экспрессией и функцией различных регуляторных молекул и таким образом служит причиной развития васкулярной патологии.

Клинические данные свидетельствуют об увеличении уровня VEGF, определяемого в крови при различных формах гипертензивной патологии. У 286 пациентов с признаками АГ и ЭД уровень VEGF и фактора Виллебранда (свидетель ЭД) оказались существенно повышенными, тогда как уровень рецептора Flt-1 был ниже нормальных значений. После длительного менеджмента, снижающего факторы кардиоваскулярного риска, описанные изменения возвращались к показателям контрольной группы [25]. Содержание VEGF в плазме крови и в тромбоцитах оказывалось повышенным у больных АГ, наряду с увеличенным уровнем Р-селектина и ангиопоэтина-1. 6-месячная антигипертензивная терапия алмодипином нормализовала эти показатели [26].

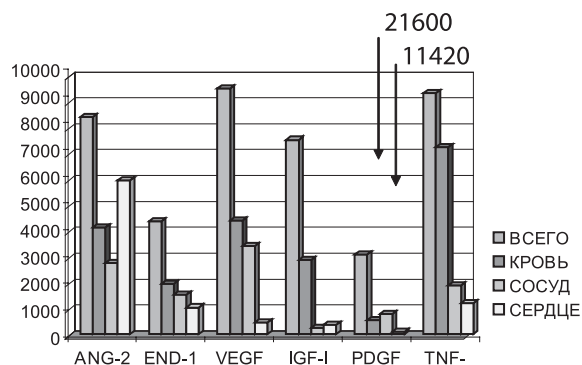
Значительно повышенная концентрация VEGF в сыворотке крови отмечена у пациенток в различные сроки нормальной беременности; однако при беременности, осложненной АГ, уровень VEGF снижался

в 2 раза. Этот факт рассматривается в качестве одной из патогенетических причин АГ беременных [27].

При легочной гипертензии (ЛГ) с синдромом Crow-Fukase концентрация VEGF в крови пациентов оказывалась чрезвычайно высокой, в то время как содержание интерлейкинов (IL-1, IL-6) и TNF-alpha оставалось нормальным. После терапии преднизолоном нивелирование клинических признаков ЛГ сопровождалось резким снижением уровня VEGF [28]. Параллельное исследование VEGF и PDGF у таких пациентов выявило увеличение первого соответственно тяжести патологии [29].

Экспериментальные исследования уточняют представления о роли VEGF в патогенезе гипертензивных состояний. Уровень фактора был повышенным в эксперименте на СГК, и внутривенное введение VEGF в течение двух часов снижало АД. При этом значения простаглицина (PGI2) и NO в крови СГК не менялись [30]. Пульсирующее механическое напряжение ГМК сосудов легких стимулировало экспрессию генов VEGF и FGF-2, способствуя развитию легочной микроциркуляторной системы легких [31].

При сравнении модельной ЛГ, вызываемой хронической гипоксией и введением крысам монокроталина, установлена экспрессия мРНК VEGF и рост числа капилляров в миоцитах правого желудочка (ПЖ) сердца для первой модели. При этом отсутствовали изменения VEGF в самих легких. При ЛГ, вызываемой монокроталином, мРНК VEGF оставалась неизменной в левом желудочке (ЛЖ), но снижалась на 50% в ПЖ и на 90% в легочной ткани [32]. На той же монокроталиновой модели ЛГ крыс принята попытка коррекции с помощью трансфера гена VEGF в систему микроциркуляции. Через 4 недели суперэкспрессия фактора приводила к значительному замедлению прогрессирования патологии: снижению АД и гипертрофии ПЖ сердца (ПЖ) [33]. Экспрессия VEGF, рассматриваемая в 14-дневной динамике гипоксической ЛГ, сопряжена с активностью транскрипторного Фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1alpha). Увеличение уровня



Примечание: ANG-2 - ангиотензин II,

END-1 - эндотелин-1

Рис.1 Количество публикаций по основным регуляторным факторам (PubMed, 2000-2004)

последнего совпадает с прогрессированием гемодинамических показателей и предшествует во времени экспрессии мРНК VEGF [34].

Роль VEGF в патогенезе ЛГ исследовалась на мышцах с генетической модификацией уровня фактора. Сверхэкспрессия VEGF-B (+/+) приводила к повышенному развитию ЛГ, вызываемой гипоксией; увеличению на 66% ГПЖ и на 27-33% его ремоделированию. Напротив, у нокаутных мышечей VEGF-B(-/-) гипоксия не вызывала роста отмеченных показателей. Результаты доказывают, таким образом, участие VEGF-B в развитии хронической гипоксической гипертензии за счет изменений в структуре и функции правого сердца. Однако, по мнению авторов, они расходятся с информацией о роли изоформы — VEGF-A, которая, наоборот, играет протективную роль в васкулярном ремоделировании, обусловленном гипоксией [35]. Иные данные свидетельствуют о протективной роли сверхэкспрессии VEGF-B в развитии гипоксической ЛГ [36]. Защитная роль VEGF в патогенезе ЛГ, вызываемой гипоксией, была продемонстрирована в экспериментах с использованием блокатора рецептора VEGF-2 (препарат SU5416). Нивелирование активности VEGF приводило к связанной с апоптозом пролиферации эндотелия и развитию тяжелой ЛГ [37]. В экспериментах на трансгенных мышцах со сверхэкспрессией TNF-alpha установлена «связка» этого фактора с VEGF в развитии ЛГ. Повышенный уровень TNF-alpha уменьшал экспрессию VEGF и его рецептора Flk-1, приводил к ремоделированию легочных сосудов и развитию тяжелой гипертензии [38]. Эти данные суммированы в таблице 1.

Инсулиноподобные факторы роста — IGF's (Insulin-like Growth Factors)

Общие представления. IGF-I и IGF-II — митогенные и трофические пептиды, имеющие структурную гомологию с инсулином. Они содержат по одной полипептидной цепи, каждая из которых включает ~ 70 аминокислотных остатков.

Циркулирующие в крови IGF's секретируются печенью и действуют как генерализованные гормоны; однако, они могут синтезироваться и в других клетках организма, выполняя функцию ауто- и паракринных регуляторов. IGF-I и IGF-II регулируют пролиферацию и дифференцировку большого числа клеток и оказывают инсулиноподобный эффект на жировую и мышечную ткани. IGF-I, известный также как Соматомедин С, стимулирует активность соматотропина. IGF-I присутствует в качестве основной формы в мозге и экспрессируется в нервной ткани в период развития, присутствуя в наивысших концентрациях в зрительном тракте, таламусе и мозжечке; обладает митогенной активностью для фибробластов, остеобластов, фетальных клеток мозга, глиальных клеток, ГМК. Оба типа IGF's продуцируются рядом опухолей.

Инсулиноподобные факторы роста и сосудистая система. Уровень IGF-I увеличен в крови пациентов с системной АГ. Установлена корреляция между уровнем свободного фактора и временем

изоволюмической релаксации сердца. Существует также позитивная корреляция между уровнем IGF-I в крови и величиной коронарного резерва у таких пациентов [39,40]. Повышенное содержание IGF-I и связывающего его пептида (IGFBP-3) также оказывается увеличенным у пациентов с АГ и выраженным склерозом сонных артерий, наряду с холестерином, липопротеидами низкой плотности и толщиной медиальной интимы сосудов. Уровень белка IGFBP-3 тесно коррелировал с величинами САД [41]. В генетических исследованиях 5132 пациентов было установлено соответствие гипертензивного статуса и низкого уровня IGF-I, обусловленного полиморфизмом его гена [42]. Сделан вывод, что изменения IGF-I следует связывать не столько с патогенезом АГ, сколько с нарушениями структуры сосудистой стенки, а увеличенный уровень фактора играет в этом смысле протективную роль. Высокий уровень IGF-I-связанного белка (IGFBP-1) в крови ассоциируется с его защитной функцией при АГ, сопряженной с диабетом 2 типа (СД-2) [43].

Локально синтезируемый в кардиомиоцитах IGF-I также ассоциируется с патофизиологией гипертензивных состояний. Очевидно ранняя, в течение 1 суток, экспрессия мРНК IGF-I, при вызываемой нагрузкой ГЛЖ предшествует трансформации кардиомиоцитов, которая проявляется только на 3 сутки [44].

О значении IGF-I для процессов клеточного роста и пролиферации свидетельствуют данные, показавшие, что АТII подавляет экспрессию фактора IGFBP-3 в ГМК аорты крысы [45]. С другой стороны, модельные эксперименты документируют стимулирующее влияние экзогенного IGF-I на продукцию ангиотензиногена и экспрессию рецептора АТ₁ в ГМК сосудов [46,47].

Тромбоцитарный ростовой фактор — PDGF (Platelet-Derived Growth Factor)

PDGF представляет собой семейство гепарин-связывающих полипептидов, которые высвобождаются из тромбоцитов во время образования сгустка. Фактор обнаружен также в клетках гладких мышц и в культуре глии. PDGF рассматривается как хемоаттрактант для фибробластов, ГМК, моноцитов и нейтрофилов. Изоформа PDGF-B стимулирует васкулярное ремоделирование и способствует синтезу TGF-beta в ГМК. Участвует в процессах репарации и заживления ран; присутствие PDGF, наряду с TGF-alpha и IGF-I, обнаружено в свежем раневом элюате человека. PDGF играет роль в росте кровеносных сосудов после трансплантации сердца: экспрессия PDGF и его рецептора может служить прогностическим показателем риска развивающейся инфекции или отторжения. PDGF синтезируется в нейронах и астроцитах в пределах всей центральной нервной системы (ЦНС). PDGF, влияя на прогениторные клетки олигодендроцитов, стимулирует их дифференцировку и созревание.

PDGF-B симулирует экспрессию ангиопоэтина-1, фактора васкулярного ремоделирования,

и способствует синтезу TGF-beta в ГМК. В то же время стимуляция эндотелиальных клеток этими факторами тормозит экспрессию PDGF-B. Речь идет, таким образом, о двунаправленной регуляции васкулярного гомеостаза, связанной с PDGF-B, ангиопоэтином-1 и TGF-beta [48]. Антитела к рецепторам PDGF вызывают атрофию интимы при моделировании рестеноза у обезьян [49]. PDGF играет важную роль в структурных изменениях кровеносных сосудов после трансплантации сердца: присутствующая в первую неделю после операции экспрессия PDGF и его рецептора может служить прогностическим показателем риска развивающейся инфекции или отторжения [50]. Показано, что механический стресс стимулирует экспрессию рецептора PDGF-Rbeta в ГМК легочной артерии (но не в эндотелии); ЛГ, вызываемая введением крысам монокроталина, также сопровождается увеличением уровня мРНК PDGF-Rbeta [51]. Экспрессия PDGF в клетках аорты гипертензивных крыс и васкулярное ремоделирование стимулируются АП II [52]. Экспрессия PDGF-A, стимулируемая гиперплазия и пролиферация васкулярных ГМК могут быть супрессированы средствами генной терапии в эксперименте [53,54].

Фактор некроза опухоли – TNF (Tumor Necrosis Factor)

TNF представляет семейство рост-стимулирующих факторов, которые влияют преимущественно на активность иммунной системы, играя важную роль в ответах Т- и В-лимфоцитов. TNF рассматривается как медиатор воспалительных реакций различного происхождения и локализации; участвует в регуляции пролиферации лимфоцитов. Отмечено участие TNF-alpha в процессах роста, дифференциации клеток и при апоптозе. Наряду с IL-1, TNF-alpha выполняет функции медиатора воспалительных процессов; экспрессируется в поврежденных миофибриллах, фибробластах, эндотелиальных и тучных клетках.

Вероятно участие TNF-alpha в сердечно-сосудистой патологии, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз. Раннее после начала острого инсульта увеличение концентрации TNF-alpha в сыворотке крови больных отражает его участие в механизмах васкулярных воспалительных реакций [55]. Однако в большинстве случаев активация TNF-alpha не соответствует характеру патологического процесса и отражает реакцию провоспалительных механизмов. Установлена причастность TNF-alpha к хронической сердечной недостаточности, которая исследовалась на трансгенных мышцах со сверхэкспрессией фактора; терапия антителами

Таблица 1

Активность ростовых факторов в клинике и в эксперименте

Патология	Вещество	Изменение	Ссылка
КЛИНИКА			
АГ	VEGF	увеличение уровня в крови,	[25]
		в тромбоцитах	[26]
АГ, осложненная СД-2	VEGF	увеличение в крови, стимуляция ф-ции сердца	[73]
ЛГ	VEGF	увеличение в крови	[28,29]
Ангиопластика коронарных сосудов	VEGF	увеличение содержания в крови, риск осложнения	[72]
Беременность	VEGF	увеличение в крови при N развитии; снижение при повышенном АД; риск прееклампсии	[27]
Эссенциал. АГ; ДЭ	IGF-I	снижение уровня в крови; повышение адгезивной ак-ти тромбоцитов	[6]
ЭКСПЕРИМЕНТ			
СГК	VEGF	увеличение в крови	[30]
СГК, инфузия	VEGF	снижение САД	[30]
ЛГ(монокроталин)	VEGF	снижение содержания в легочной артерии, ПЖ	[32]
Гипоксическая ЛГ	VEGF	увеличение уровня в крови; опережающая экспрессия HIF-I	[34]
Гипоксическая ЛГ	VEGF (+/+) (трансген.мыши)	Защита от патологии	[36]
Гипоксическая ЛГ	VEGFR-2 (-/-) (трансген.мыши)	Тяжелая патология	[37]
Трансгенные мыши	TNF-alpha (+/+)	Тяжелая ЛГ	[38]

к TNF-alpha снижала симптоматику кардиальной патологии [56].

TNF-alpha, секретируемый макрофагами, адипоцитами и миоцитами, связывают с патологией метаболического синдрома у субъектов с эссенциальной АГ. Исследование, проведенное на 85 пациентах с эссенциальной АГ, позволило прийти к заключению, что уровень циркулирующего фактора не отличается у больных АГ и при ее отсутствии. Однако содержание TNF-alpha положительно коррелирует с триглицеридами в крови и отрицательно с липопротеидами высокой плотности у нормотензивных субъектов [57]. Сравнительное исследование маркеров хронического воспаления — С-реактивного белка, IL-6 и TNF-alpha, в сочетании с контролем АД у 196 здоровых субъектов позволило установить, что TNF-alpha и IL-6 могут оцениваться как независимые «предсказатели» риска развития АГ [58].

Очевидна сопряженность TNF-alpha с другими факторами (системами) гуморальной регуляции. На трансгенных мышах с сверхэкспрессией TNF-alpha установлены признаки интенсивного развития тяжелой ЛГ и эмфиземы. У таких животных оказывалась сниженной активация VEGF и его рецептора, играющих, как было указано выше, протективную роль в патогенезе ЛГ. У TNF-alpha-трансгенных мышей пониженным оказалось также содержание матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) эндотелина-1, модулятора ЭФ [38].

В целом, можно констатировать, что на данном этапе клинических и экспериментальных исследований идет «прощупывание» патофизиологических проявлений, к которым может быть специфически причастен TNF-alpha. Из-за многообразия его функций и сопряженности с другими системами химической регуляции эта задача не находит конкретизации при рассмотрении в широком спектре модельных и клинических заболеваний. Формулируя эту специфику шире, в случае TNF-alpha речь идет, по-видимому, о факторе поливалентной клеточной и тканевой активности, и потому попытки установления его роли как «маркера» определенной патологии затруднительны.

Трансформирующие ростовые факторы — TGF-alpha, TGF-beta (Transforming Growth Factors)

Секретируемые полипептиды с молекулярной массой 5,5 кДа, включающие до 50 аминокислотных остатков; структурно на 30% повторяют гомологию эпидермального ростового фактора (EGF). TGF-alpha экспрессируется в моноцитах, кератиноцитах, во многих опухолях, а также в плаценте, в почках, гипофизе. Некоторые исследования показывают, что экспрессия мРНК TGF-beta связана с ишемическим повреждением мозга: TGF-beta1 усиливает повреждение, вызываемое глутаматом, и связанный с ними апоптоз. Экспериментальные исследования указывают на участие TGF-beta в эмбриональном васкулогенезе. Нарушение сигнальных путей, связанных

с активностью рецептора TGF-beta, служит основой ряда сосудистых расстройств — геморрагий, ЛГ и неоваскуляризации при онкогенезе [59].

У пациентов с эссенциальной АГ обнаружена повышенная экспрессия мРНК TGF-beta1; особенно высокий уровень фактора установлен у пациентов с патологией, осложненной микроальбуминурией и ГЛЖ. Блокада АТII ИАПФ и/или антагонистом рецептора снижали уровень TGF-beta1 в крови, что свидетельствует о сопряженности эффектов фактора с ангиотензиновой системой [60]. Связь TGF-alpha, его рецептора (ERFR) и VEGF изучена на трансгенных мышах со сверхэкспрессией TGF-alpha. У таких мышей находили признаки легочной васкулярной патологии, опосредованные нарушением пострецепторных сигнальных процессов в дистальных клетках эпителия. Уровень VEGF оказался сниженным в легких ювенильных и взрослых TGF-alpha-трансгенных мышей, и этот признак отмечали до проявления нарушений в сосудах легких [61].

В экспериментах на крысах с генетически обусловленной солевой АГ установлена обратная взаимосвязь TGF-beta1 и NO на препаратах колечка аорты и изолированных почечных клубочков. Результаты свидетельствуют о том, что повышенная продукция фактора в сочетании со сниженной активностью NO является возможной причиной развития нефросклероза при АГ [62]. Аналогичный вывод следует из экспериментов на SGK, у которых экспрессия TGF-beta в клубочках и капиллярах почечной коры ассоциировалась с развитием ренальных структурных нарушений [63].

Фактор роста фибробластов — FGF (Fibroblast Growth Factor)

FGF представляет большое семейство мультифункциональных полипептидов со свойствами митогенов. Основная функция состоит в стимулировании пролиферации и дифференцировки клеток эмбриональной мезодермальной и нейроэктодермальной природы. FGF играет важную роль в процессах эмбрионального развития клеток, репарации, выживания нейронов, при ССЗ, онкогенезе. Впервые представители FGF были идентифицированы как основной (basic FGF) и кислый (acid FGF) факторы. Они структурированы в комбинации по две полипептидные цепи, включающие 146 и 140 аминокислотных остатков. Известно по меньшей мере 23 представителя семейства FGF.

Acid FGF (aFGF, FGF-1) содержится преимущественно в нервной ткани, сетчатке, а также в костной ткани и остеосаркоме; Basic FGF (bFGF, FGF-2), изученный значительно больше, выполняет функции в нейрональных структурах (гипоталамус, сетчатка глаз и др.), в секретирующих органах (гипофиз, тимус, кора надпочечников), а также в почках, сердце, печени, клетках крови, многих видах опухолей. Оба фактора стимулируют рост новых капилляров *in vivo* и *in vitro*. Инфузия bFGF SGK увеличивала коллатеральный кровоток в конечности, способствуя снижению САД [64].

В клинике при исследовании у 117 пациентов с ЛГ установлен повышенный уровень bFGF; разница

содержания фактора в крови и в моче соответствует этиологии раннего патогенеза ЛГ [65]. Обнаружены различия в уровне bFGF в крови женщин с нормально протекающей беременностью и с угрозой преэклампсии. Повышенное содержание фактора может служить прогнозом мягкой формы патологии, однако, не соответствующим диагнозу хронической гипертензии [66].

В экспериментах на минисвиньях подтверждена возможная роль FGF-2 для улучшения перфузии миокарда в условиях длительного стеноза обводняющей коронарной артерии. Позитивное влияние FGF-2 было документировано в течение 3-месячного применения; результаты могут иметь значение для терапии ИБС [67]. Эти данные ассоциируются с механизмом «инженерной» реконструкции сосудистой ткани, в которой FGF-2 способствует пролиферации и синтезу коллагена в культуре обновляемых клеток аорты человека [68]. FGF-2 стимулирует развитие капилляров, а также морфогенез эндотелиальных клеток, опосредованный активацией рецепторов VEGFR1 и включением модулин/калмодулин-зависимого сигнала [69].

Заключение («Посредники», «Предикторы», «Мишени»?)

Базовый принцип большинства ССЗ связан с дисфункцией эндотелиального слоя, «сопровождающего» всю структуру сосудистого ложа. Исследование многофакторной биохимической системы эндотелиальных регуляторов, как исходной причины патогенеза вазальных расстройств, имеет конечной целью поиск «мишеней» терапевтического воздействия [70]. Большая роль также отводится поиску на этой основе биомаркеров (предикторов) отдельных звеньев патологических процессов, имеющих отношение к ЭД, претромбозу, формированию атеросклеротической бляшки и апоптоза, как программируемой гибели клеток [71].

Попытки точного определения химических регуляторов сосудистых процессов в качестве факторов патогенеза, т.е. ведущих компонентов разви-

тия заболевания, или посредников («медиаторов»), т.е. компонентов, сопряженно участвующих в реализации патологического процесса, с позиций клинической практики могут быть оценены в качестве: (а) маркеров — компонентов, первоначально свидетельствующих о конкретных участниках (факторах) патологического процесса; (б) предикторов («предвестников») определенных этапов заболевания, наконец, (в) мишеней — компонентов, по которым осуществляется корректирующее терапевтическое воздействие. Очевидно, именно с этих позиций формулируется современная стратегия по отношению к системам химической регуляции физиологических процессов и тех ситуаций, когда регуляторы нормальных физиологических состояний становятся компонентами патогенеза.

В современной клинике или при экспериментальном анализе роль того или иного компонента химической регуляции выявляется достаточно стереотипными исследовательским набором: (1) изменение содержания вещества в крови, ткани, органе; (2) изменение функции после добавления определенных доз вещества; (3) фармакологическое изменение активности регулятора путем модуляции его рецепторов или активности ферментов метаболизма; (4) генетическая модуляция — посредством нокаутного воздействия или сверхэкспрессии исследуемого компонента. Практически все эти приемы современного анализа используются для большинства интересующих исследователя соединений, и на том строятся представления о его значимости согласно перечисленным выше признакам («маркер», «мишень» и т.д.).

Применительно к рассмотренным сосудистым ростовым факторам эти представления иллюстрируются данными таблицы 2. И хотя количество таких работ сравнительно невелико, общая значимость исследуемых ростовых факторов и «встроенность» их в систему химической регуляции кардиоваскулярных процессов заставляют с интересом и надежной следить за развитием этих исследований.

Таблица 2

Ростовые факторы: Посредники? Предикторы? Мишени?

Вещество	Изменение	Прогноз	Ссылка
TNF-alpha	увеличение	прогноз развития АГ	[58]
TNF-alpha	увеличение	ИМ; ангиопластика отрицательный прогноз	[74]
IGF-I	снижение	риск атеросклероза	[42]
VEGF	увеличение	риск при коронарной ангиопластике	[72]
VEGF	снижение	риск преэклампсии при повышенном АД	[27]
VEGF-B	увеличение	защитная роль при ЛГ	[36]
PDGF	увеличение	риск отторжения при трансплант. сердца	[50]
bFGF	увеличение	соответствует мягкой, но не хронической форме АГ	[66]
bFGF	увеличение	при разнице в крови и в моче - диагностика ЛГ	[65]

Выводы

АГ развивается как «комплекс дезорганизаций» компонентов химической регуляции ССС организма.

Триада процессов: «окислительный стресс — воспаление — ЭД» служит основой формирования сосудистой патологии, развития АГ и органических поражений.

Помимо систем пептидных регуляторов (АПГ, эндотелин-1, атриальные натрийуретические фак-

торы), катехоламинов и др., в патогенезе васкулярных расстройств принимают участие полипептидные ростовые факторы, встроенные в общую систему химической регуляции и играющие роль модуляторов нормальных и нарушенных процессов.

Новые подходы в терапевтической стратегии кардиоваскулярной патологии связаны с изучением места и роли ростовых факторов, рассматриваемых в конкретной ситуации в качестве «посредников», «предикторов» или «маркеров» заболевания.

Литература

- Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 40(7): 48-61.
- Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? Hypertension 2004; 44(3): 248-52.
- Гомазков О.А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной функции. Роль эндогенных химических регуляторов. Успехи физиол наук 2000; 31(4): 48-62.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П., Суворова С.С. Дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1(2): 79-90.
- Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции. Кардиоваск тер профил 2003; 2(4): 68-86.
- Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р. и др. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии. Кардиология 2003; 43(7): 61-4.
- Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II. Int J Biochem Cell Biol 2003; 35(6): 881-900.
- El Bekay R, Alvarez M, Monteseirin J, et al. Oxidative stress is critical mediator of the angiotensin II signal in human neutrophils: involvement of mitogen-activated protein kinase, calcineurin, and the transcription factor NF-kappaB. Blood 2003; 102(2): 662-71.
- Constanzo A, Moretti F, Burgio VL, et al. Endothelial activation of angiotensin II through NFkappaB and p38 pathways: Involvement of NFkappaB-inducible kinase, free oxygen radicals, and selective inhibition by aspirin. J Cell Physiol 2003; 195(3): 402-10.
- Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. Am J Hypertens 2002; 15(10 Pt 1): 891-5.
- Phillips MI, Kimura B. Antisense therapeutics for hypertension: targeting the Renin-Angiotensin system. Methods Mol Med 2004; 106: 51-68.
- Viridis A, Schiffrin EL. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; 12(2): 181-7.
- De Gennaro Colonna V, Rossoni G, Rigamonti A, et al. Enalapril and quinapril improve endothelial vasodilator function and aortic eNOS gene expression in L-NAME-treated rats. Eur J Pharmacol 2002; 450(1): 61-6.
- Hatta T, Nakata T, Harada S, et al. Lowering of blood pressure improves endothelial dysfunction by increase of NO production in hypertensive rats. Hypert Res 2002; 25(3): 455-60.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Г. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами АПФ. Кардиология 2001; 41(5): 100-4.
- Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Соколов А.А. и др. Динамике показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология 2001; 41(6): 31-4.
- Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология 2002; 42(4): 58-67.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. EMBO J 1987; 6: 1145-54.
- Calza L, Giardino L, Giuliani A, et al. Nerve growth factor control of neuronal expression of angiogenic and vasoactive factors. Proc Nat Acad Sci USA 2001; 98(7): 4160-5.
- Гомазков О.А. «Нейротрофические факторы мозга. Справочно-информационное издание». Электронная версия CD-Rom. Москва 2004.
- Zhang ZG, Chopp M. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. J Clin Invest 2000; 106(7): 829-38.
- Hai J, Li ST, Lin Q, et al. Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis induced by chronic cerebral hypoperfusion in rat brain. Neurosurgery 2003; 53(4): 963-70.
- Zhao Q, Ishibashi M, Hiasa K, et al. Essential Role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling. Hypertension 2004; 44(3): 264-70.
- Benndorf R, Boger RH, Ergun S, et al. Angiotensin II type 2 receptor inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration and in vitro tube formation of human endothelial cells. Circ Res 2003; 93(5): 438-47.
- Felmeden DC, Spencer CG, Belgore FM, et al. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. Am J Hypertens 2003; 16(1): 11-20.
- Nadar SK, Blann AD, Lip GY. Plasma and platelet-derived vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in hypertension: effects of antihypertensive therapy. J Intern Med 2004; 256(4): 331-7.
- Chen J, Wen A, Hong D. [Changes and significance of concentrations of serum vascular endothelial growth factor in patients with pregnancy induced hypertension]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000; 35(2): 72-4.
- Nimi H, Arimura K, Jonosono M, et al. VEGF is causative for pulmonary hypertension in patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Intern Med 2000; 39(12): 1101-4.
- Eddahibi S, Humbert M, Sediame S, et al. Imbalance between platelet vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor in pulmonary hypertension. Effect of prostacyclin therapy. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(4 Pt 1): 1493-9.
- Yang R, Ogasawara AK, Zioncheck TF, et al. Exaggerated hypotensive effect of vascular endothelial growth factor in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2002; 39(3): 815-20.
- Quinn TP, Schlueter M, Soifer SJ, Gutierrez JA. Cyclic mechanical stretch induces VEGF and FGF-2 expression in pulmonary vascular smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 282 (5): L897-903.

32. Partovian C, Adnot S, Eddahibi S, et al. Heart and lung VEGF mRNA expression in rats with monocrotaline- or hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1998; 275(6 Pt 2): H1948-56.
33. Campbell AI, Zhao Y, Sandhu R, Stewart DJ. Cell-based gene transfer of vascular endothelial growth factor attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104(18): 2242-8.
34. Li QF, Dai AG. Hypoxia-inducible factor-1 alpha regulates the role of vascular endothelial growth factor on pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117(7): 1023-8.
35. Wanstall JC, Gambino A, Jeffery TK, et al. Vascular endothelial growth factor-B-deficient mice show impaired development of hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2002; 55(2): 361-8.
36. Louzier V, Raffestin B, Leroux A, et al. Role of VEGF-B in the lung during development of chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284(6): L926-37.
37. Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J* 2001; 15(2): 427-38.
38. Fujita M, Mason RJ, Cool C, et al. Pulmonary hypertension in TNF-alpha-overexpressing mice is associated with decreased VEGF gene expression. *J Appl Physiol* 2002; 93(6): 2162-70.
39. Galderisi M, Vitale G, Lupoli G, et al. Inverse association between free insulin-like growth factor-1 and isovolumic relaxation in arterial systemic hypertension. *Hypertens* 2001; 38(4): 840-5.
40. Galderisi M, Caso P, Cicala S, et al. Positive association between circulating free insulin-like growth factor-1 levels and coronary flow reserve in arterial systemic hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(9): 766-72.
41. Watanabe T, Itokawa M, Nakagawa Y, et al. Increased levels of insulin-like growth factor binding protein-3 in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2003; 16(9 Pt1): 754-60.
42. Schut AF, Janssen JA, Deinum J, et al. Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke* 2003; 34(7): 1623-7.
43. Heald AH, Siddals KW, Fraser W, et al. Low circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) are closely associated with the presence of macrovascular disease and hypertension in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(8): 2629-36.
44. Huang CY, Buchanan DL, Gordon RL Jr, Sherman MJ, et al. Increased insulin-like growth factor-I gene expression precedes left ventricular cardiomyocyte hypertrophy in a rapidly-hypertrophying rat model system. *Cell Biochem Funct* 2003; 21(4): 355-61.
45. Anwar A, Zahid AA, Phillips L, Delafontaine P. Insulin-like growth factor binding protein-4 expression is decreased by angiotensin II and thrombin in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2): 370-6.
46. Kamide K, Hori MT, Zhu JH, et al. Insulin and insulin-like growth factor-I promotes angiotensinogen production and growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 2000; 18(8): 1051-6.
47. Muller C, Reddert A, Wassmann S, et al. Insulin-like growth factor induces up-regulation of AT(1)-receptor gene expression in vascular smooth muscle cells. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1(3): 273-7.
48. Nishishita T, Lin PC. Angiopietin 1, PDGF-B, and TGF-beta gene regulation in endothelial cell and smooth muscle cell interaction. *J Cell Biochem* 2004; 91(3): 584-93.
49. Englesbe MJ, Hawkins SM, Hsieh PC, et al. Concomitant blockade of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta induces intimal atrophy in baboon PTFE grafts. *J Vasc Surg* 2004; 39(2): 440-6.
50. Sack FU, Vielfort TJ, Koch A, et al. The role of platelet derived growth factor in endomyocardial biopsies shortly after heart transplantation in relation to postoperative course. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(1): 91-7.
51. Tanabe Y, Saito M, Ueno A, et al. Mechanical stretch augments PDGF receptor beta expression and protein tyrosine phosphorylation in pulmonary artery tissue and smooth muscle cells. *Mol Cell Biochem* 2000; 215(1-2): 103-13.
52. Kim S, Zhan Y, Izumi Y, et al. In vivo activation of rat aortic platelet-derived growth factor and epidermal growth factor receptors by angiotensin II and hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(12): 2539-45.
53. Kishioka H, Fukuda N, Wen-Yang H, et al. Effects of PDGF A-chain antisense oligodeoxynucleotides on growth of cardiovascular organs in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2001; 14(5 Pt 1): 439-45.
54. Miller-Kasprzak E, Niemir ZI, Czekalski S. The role of platelet-derived growth factor A (PDGF-A) in hypertension and renal diseases. Part 2: a role of PDGF-A in kidney diseases. *Pol Merkuriusz Lek* 2004; 16(94): 403-5.
55. Intiso D, Zarrelli MM, Lagioia G, et al. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci* 2004; 24(6): 390-6.
56. Kadokami T. Antitumor necrosis factor-alpha antibody limits heart failure in a transgenic model. *Circulation* 2001; 104(10): 1094-7.
57. Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exper Hypert* 2000; 22(6): 595-606.
58. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19(2): 149-54.
59. Goumans MJ, Lebrin F, Valdimarsdottir G. Controlling the angiogenic switch: a balance between two distinct TGF-beta receptor signaling pathways. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13(7): 301-7.
60. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Association between transforming growth factor-beta and hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(7): 604-11.
61. Le Cras TD, Hardie WD, Fagan K, et al. Disrupted pulmonary vascular development and pulmonary hypertension in transgenic mice overexpressing transforming growth factor-alpha. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285(5): L1046-54.
62. Ying WZ, Sanders PW. The interrelationship between TGF-beta1 and nitric oxide is altered in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285(5): F902-8.
63. Tahira Y, Fukuda N, Endo M, et al. Transforming growth factor-beta expression in cardiovascular organs in stroke-prone spontaneously hypertensive rats with the development of hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25(6): 911-8.
64. Srivastava S, Terjung RL, Yang HT. Basic fibroblast growth factor increases collateral blood flow in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(3): H1190-7.
65. Benisty JI, McLaughlin VV, Landzberg MJ, et al. Elevated basic fibroblast growth factor levels in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126(4): 1255-61.
66. Hohlagschwandtner M, Knofler M, Ploner M, et al. Basic fibroblast growth factor and hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21(3): 235-41.
67. Biswas SS, Hughes GC, Scarborough JE, et al. Intramyocardial and intracoronary basic fibroblast growth factor in porcine hibernating myocardium: A comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(1): 34-43.
68. Fu P, Sodiani R, Luders C, et al. Effects of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta on maturation

- of human pediatric aortic cell culture for tissue engineering of cardiovascular structures. ASAIO J 2004; 50(1): 9-14.
69. Kanda S, Miyata Y, Kanetake H. Fibroblast growth factor-2-mediated capillary morphogenesis of endothelial cells requires signals via Flt-1/vascular endothelial growth factor receptor-1: possible involvement of c-Akt. J Biol Chem 2004; 279(6): 4007-16.
70. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: From physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol 1999; 31(1): 61-74.
71. Pahor M, Elam MB, Garrison RJ, et al. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. Arch Intern Med 1999; 159(3): 237-45.
72. Sautiere K, Susen F, Cuillereta G. Hepatocyte Growth Factor and VEGF serum level: risk factors for clinical events at one year after PTCA. Europ Soc Cardiol Congres (Munich) 2004; poster 1343.
73. Iacobellis G, Cipriani R, Gabriele A, et al. High circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is related to a better systolic function in diabetic hypertensive patients. Cytokine 2004; 27(1): 25-30.
74. Witthaut W, Stövesandt X, Prondzinsky A, et al. Elevated TNF-alpha in acute myocardial infarction following primary angioplasty is associated with poor prognosis. J Hypert 2003; 21(Suppl 4): 913.

Поступила 16/03-2005

Роль кардиоселективного β -адреноблокатора (бисопролола) в лечении больных артериальной гипертонией, ассоциированной с сердечной недостаточностью

А.Н. Бритов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава.
Москва, Россия

Cardioselective beta-adrenoblocker bisoprolol in treating hypertensive patients with heart failure

A.N. Britov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of The Russian Federation. Moscow, Russia

Статья посвящена роли современных бета-адреноблокаторов (ББ) в лечении артериальной гипертонии (АГ). Показанием к их назначению служат не только АГ, но также коронарная болезнь сердца и сердечная недостаточность (СН), а также некоторые формы нарушений сердечного ритма. В настоящее время хорошо известно, что ББ играют важную роль в лечении СН; они противодействуют негативным эффектам симпатической стимуляции миокарда, т.е. его перегрузке, гипертрофии, фиброзу, апоптозу. Препаратом с высоким индексом кардиоселективности является антагонист β_1 -адренорецепторов — бисопролол; он широко применяется у больных АГ в сочетании с СН. Важной особенностью препарата является то, что при его назначении больным сахарным диабетом не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств. Бисопролол удачно сочетается с препаратами иного механизма действия в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сердечная недостаточность, сахарный диабет, β -адреноблокаторы, бисопролол.

The article is devoted to the role of modern beta-adrenoblockers (BB) in arterial hypertension (AH) treatment. Their indications include not only AH, but also coronary heart disease, heart failure (HF), and some cardiac arrhythmias. At present, it is widely accepted that BB are important in HF treatment: they decrease the negative effects of sympathetic myocardial stimulation — myocardial overload, hypertrophy, fibrosis, and apoptosis. Beta-1 antagonist, bisoprolol, is a highly cardioselective agent. Therefore, it is often used in patients with AH and HF. This medication does not provoke hypoglycemia in diabetic individuals, or require oral anti-diabetic medication dosage correction. Concor® can be successfully combined with other medications, to effectively decrease cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: Arterial hypertension, heart failure, diabetes mellitus, beta-adrenoblockers, bisoprolol.

Артериальная гипертония (АГ) — один из ведущих факторов риска (ФР) тяжелых органических поражений и смертности от них. В настоящее время признано, что эссенциальная АГ (ЭАГ) или гипертоническая болезнь (ГБ) «возникает в ответ на множество факторов, нарушающих внутреннюю уравновешенность и адаптированность кровообращения к условиям жизнедеятельности» [1]. С этим положением вполне можно согласиться, как и с тем, чтобы определение гипертензии «эссенциальная», трактовать как сущ-

ностная от устаревшего перевода латинского «essentia» на русский язык как сущность.

Патофизиология АГ связана главным образом с отклонениями от физиологического равновесия механизмов регуляции уровня артериального давления (АД). Эта одна из самых сложных функций организма зависит от работы сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем и почек. Адекватное повышение АД в ответ на физическую (ФН) или эмоциональную нагрузку является нормаль-

© Бритов А.Н., 2005
e-mail: oganov@online.ru
Тел.: (095) 921-00-93

ной реакцией организма. Чрезмерное, особенно хроническое повышение АД в ответ на нагрузки той же интенсивности уже можно трактовать как системная АГ. АД — гемодинамический показатель, опосредованный, с одной стороны, сердечным выбросом (СВ), а с другой стороны, общим периферическим сопротивлением сосудов (ОПСС); повышение уровня АД может быть обусловлено каждым из названных механизмов или их сочетанием.

СВ и ОПСС зависят от целого ряда условий. Повышение преднагрузки, т.е. напряжения сердечной мышцы в конце диастолы, и сократительной способности миокарда приводят к росту СВ. Функциональное напряжение и структурная модуляция (гипертрофия) гладкомышечного слоя артерий способствует повышению ОПСС. В свою очередь функциональные или структурные отклонения миокарда и сосудистой стенки связаны с врожденными или приобретенными нарушениями в системе регуляции.

Повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС), который в значительной степени находится под влиянием подкорковых сосудодвигательных образований, в большинстве случаев является основным из известных расстройств регуляции АД. Реализация гиперсимпатикотонии связана с плотностью α - и β -адренорецепторов, чувствительных к влиянию, норадреналина и адреналина, соответственно. В свою очередь СНС тесно связана с другими эндогенными факторами, ответственными за повышение СВ и ОПСС: увеличение задержки натрия за счет повышенной его реабсорбции в почечных канальцах; усиление функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — одного из главных гуморальных механизмов регуляции уровня АД; снижение концентрации брадикинина — гуморального, вазодилатирующего фактора; нарушение мембранного транспорта электролитов, в первую очередь — Na^+ и K^+ , что приводит к увеличению внутриклеточного Na^+ и, как следствие — внутриклеточного Ca^{2+} , от чего в значительной степени зависит рост ОПСС; эндотелиальная дисфункция, т.е. снижение продукции эндотелий-зависимых сосудорасширяющих факторов, в первую очередь — оксида азота (NO) и одновременное повышение эндотелий-зависимых сосудосуживающих факторов, в первую очередь — эндотелина-1; наконец, возможно врожденная, но, безусловно, провоцируемая перееданием и ожирением, резистентность тканей к инсулину и как следствие гиперинсулинемия, которая по принципу замкнутого круга усугубляет ожирение и может инициировать как АГ, так и сахарный диабет 2 типа (СД-2).

Принципы антигипертензивной терапии основываются на современных представлениях о том, что ЭАГ имеет собственные ФР. Если такие ФР, как возраст, наследственная предрасположенность не могут быть скорректированы, то в отношении

основных внешнесредовых ФР такая модификация в принципе возможна. Всякая терапия или вторичная профилактика должны начинаться с изменения образа жизни пациента. Меры по изменению образа жизни рекомендуются всем больным, в т.ч. и получающим медикаментозную терапию. Они позволяют: снизить АД; уменьшить потребность в антигипертензивных лекарственных препаратах и максимально повысить их эффективность; благоприятно повлиять на другие ФР; осуществить первичную профилактику ЭАГ и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Немедикаментозные методы снижения АД применимы при любой степени повышения АД, а также к тем, чье АД считается нормальным. В последнем случае речь идет о первичной профилактике ЭАГ, поскольку эти методы направлены не на снижение АД, а на предупреждение его повышения. Меры по изменению образа жизни сводятся к диетической коррекции, оптимизации двигательной активности, сокращению потребления алкоголя и отказу от курения. Следовать здравому смыслу в соблюдении диеты и двигательной активности — основные составляющие здорового образа жизни, что в равной мере можно советовать не только для контроля ЭАГ, но и для предупреждения ишемической (коронарной) болезни сердца (ИБС, КБС) и мозга и для профилактики практически любых хронических неинфекционных заболеваний.

Принципы лекарственной терапии. Если не удастся нормализовать АД путем изменения образа жизни, то следует назначать пациенту лекарственное лечение, не отказываясь от продолжения немедикаментозной терапии. При этом следует соблюдать следующие принципы:

- применять низкие дозы антигипертензивных средств на начальном этапе лечения, начиная с наименьшей дозировки препарата с целью уменьшения неблагоприятных побочных эффектов; если имеется хорошая реакция на низкую дозу препарата, но контроль АД все еще недостаточен, целесообразно увеличить дозу этого препарата при условии его хорошей переносимости;
- применять препараты длительного действия, обеспечивающие эффективное снижение АД в течение 24 часов при однократном ежедневном приеме; это снижает вариабельность АД в течение суток за счет более мягкого и продолжительного эффекта, а также улучшает приверженность больного лечению;
- использовать эффективные комбинации низких и средних доз антигипертензивных препаратов с целью максимального снижения АД и хорошей переносимости; при неэффективности первого препарата и опасения возникновения побочных эффектов предпочтительнее добавление малой

дозы второго препарата, чем повышение дозировки исходного; перспективно использование фиксированных комбинаций малыми дозами;

- проводить полную замену одного класса препарата на другой класс препаратов при низком эффекте или плохой переносимости без увеличения его дозировки или добавления другого лекарства;
- комбинировать антигипертензивные препараты с лекарствами, корригирующими другие ФР, прежде всего с дезагрегантами, гиполипидемическими и гипогликемическими средствами, препаратами снижающими аппетит или препятствующими полной абсорбции жира.

Рекомендации для индивидуального выбора антигипертензивного препарата. В случаях неосложненной АГ при отсутствии установленных показаний для назначения других антигипертензивных средств предпочтение следует отдавать диуретикам и β -адреноблокаторам. При наличии установленных показаний для лечения больных АГ можно использовать лекарства из современных классов антигипертензивных препаратов. На их выбор оказывают влияние многие факторы, среди которых наиболее важными являются:

- наличие других ФР у данного больного, в т.ч. компонентов метаболического синдрома (МС);
- наличие поражений органов-мишеней, клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезней почек и СД;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать или ограничивать назначение антигипертензивного препарата того или иного класса;
- индивидуальные реакции больных на лекарства различных классов;
- вероятность взаимодействия с препаратами, которые пациент использует по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Проблема, когда начинать медикаментозное лечение, является не только медицинской, но и экономической. Если согласиться с рекомендациями лечить всех больных, чье АД остается на уровне $\geq 140/90$ мм рт.ст., то в случае безуспешной попытки скорректировать его немедикаментозными подходами придется назначить постоянный прием лекарств дополнительно миллионам людей. Такой подход представляется достаточно радикальным. Стоит ли все это дополнительных средств и усилий?

Важно выявить преимущества, равно как и недостатки раннего медикаментозного вмешательства в процесс лечения АГ. Клинический опыт показывает статистически значимое снижение случаев инсульта на 40-60%, КБС на 12-16%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и всей совокупной сосудистой смертности более чем на 20%. Эти данные впечатляют. Возможно, некоторые клиницисты не

вовне адекватно оценивают эффективность лечения, они не воспринимают данные о снижении случаев КБС как результат только антигипертензивного лечения. Наибольшие споры в этом плане касаются гипертонии I степени (мягкой) согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, при которой индивидуальный риск оказаться в ближайшие годы «жертвой» инфаркта миокарда (ИМ) или другого проявления КБС действительно не столь велики. Хотя, безусловно, этот риск выше, чем у лиц с нормальным АД. В то же время нельзя не учитывать, что АГ I степени настолько массовое явление у мужчин > 30 лет и женщин > 40 лет, что именно на эту часть населения приходится большинство случаев таких конечных точек, как фатальные и нефатальные ИМ, инсульты, внезапная смерть.

Специального внимания требуют пациенты с высоким нормальным АД — 130-139/85-89 мм рт.ст., у которых имеются компоненты МС (например, абдоминальное ожирение, или дислипидемия), СД, почечная недостаточность и/или СН. Этой группе больных требуется активная ранняя медикаментозная терапия, которая позволяет предупредить прогрессирование осложнений.

В настоящее время в распоряжении врача имеются следующие классы антигипертензивных препаратов:

- диуретики,
- блокаторы β -адренергических рецепторов (ББ),
- блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК),
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),
- антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА),
- препараты центрального механизма действия (агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР)),
- периферические вазодилататоры,
- блокаторы α -адренергических рецепторов.

Результатами многоцентровых, клинико-фармакологических исследований доказана эффективность представителей первых пяти классов антигипертензивных средств.

До последнего времени рекомендации по лечению АГ были основаны на том факте, что многочисленные, многолетние исследования, относящиеся в основном к 80-м годам прошлого века, показали эффективность в отношении заболеваемости и смертности от ССЗ при применении диуретиков и ББ у молодых и пожилых больных. Правда, в последнее время появились исследования, указывающие на возможность назначения на первой ступени медикаментозной антигипертензивной терапии препаратов из других групп: БМК, ИАПФ, АРА, АИР.

Большая доступность диуретиков для всех слоев населения наряду с хорошей эффективностью делает обоснованными рекомендации по более широкому их применению, что достаточно убедительно доказано в последнее время в недавно завершеном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-

Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [2,3]. Одновременно следует учитывать, что помимо более низкой стоимости лечения АГ мочегонными средствами необходимо также оценивать высокую вероятность возникновения СД [4]. Если все же применение диуретиков в качестве антигипертензивного средства представляется необходимым даже при МС, выбор следует остановить на индапамиде, который не влияет негативно на углеводный обмен, но не обладает выраженным мочегонным эффектом. В недавно завершенных исследованиях LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamid Versus Enalapril) [5] и NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) [6] было показано, что индапамид весьма эффективен в плане обратного развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца, обладает выраженным нефропротективным действием, не усугубляет нарушения липидного и углеводного обменов, не уступая при этом в антигипертензивной эффективности ИАПФ.

Бета-блокаторы

Другой группой лекарств, используемых для контроля повышенного АД, являются ББ. Это один из наиболее распространенных классов препаратов, применяемых в кардиологии. Показаниями к назначению ББ являются не только АГ, но и КБС, СН, а также некоторые формы нарушений сердечного ритма. Их применение необходимо для больных с ГЛЖ сердца, с симптомами КБС, в первую очередь стенокардии, у лиц, перенесших ИМ, при нарушениях сердечного ритма [7-9]. Из некардиальных патологий ББ применяются при психических возбуждениях, мигрени и глаукоме.

Обычно ББ делят на группы в зависимости от их селективности, наличия внутренней симпатомиметической, мембраностабилизирующей и вазодилатирующей активностей. Антагонисты β_2 -адренорецепторов ингибируют позитивные влияния катехоламинов в отношении инотропизма и хронотропизма сердца. Антагонисты β_1 -адренорецепторов способствуют релаксации гладко-мышечного слоя сосудистой стенки [10,11]. Селективность ББ зависит от их способности блокировать или только β_1 -рецепторы или β_1 - и β_2 -рецепторы; выраженность селективности у различных препаратов значительно варьирует. Если принять способность блокировать β_1 - и β_2 -рецепторы у пропранолола за 1, то для метопролола этот показатель составит 6, для атенолола — 9, бисопролола — 12 [8]. По другим данным бисопролол имеет 14-кратную β_1 селективность, а тимолол — 26-кратную β_2 селективность [10,11]. В сравнении с небивололом, в кардиомиоцитах человека бисопролол продемонстрировал в 5 раз более высокую селективность, чем небиволол [12]. Однако следует учитывать, что такая селективность относительна, т.к. в тканях обычно содержатся рецепторы

обоих типов, но преобладает лишь один из видов. ББ действуют на оба типа рецепторов на клеточном уровне, но на один из них сильнее [13]. Поэтому при применении больших доз проявление селективности может уменьшаться. Кардиоселективность не столько обеспечивает терапевтическое действие, сколько может снизить вероятность и выраженность нежелательных и побочных эффектов.

Гиперсимпатикотония у больных МС и СД как будто делает оправданным назначение ББ. Однако длительное время применять ББ, особенно короткодействующие (пропранолол) и не обладающие кардиоселективностью (избирательным действием в отношении β_1 -адренорецепторов), не только при СД, но и при нарушении толерантности к глюкозе не рекомендуется. Объясняется это весьма неблагоприятным их влиянием на углеводный и липидный обмены.

С появлением селективных β_1 -адреноблокаторов эта проблема нашла решение. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [14] убедительно показано, что селективный β_1 -адреноблокатор атенолол по антигипертензивной активности не уступал ИАПФ каптоприлу. Одна из групп, включенных в исследование UKPDS, была специально сформирована для того, чтобы оценить влияние интенсивного контроля АД на риск развития осложнений СД. Под наблюдением находились 1148 больных СД, проходивших лечение в 20 специализированных клиниках Великобритании. Средний возраст больных — 56 лет, 55% мужчин, средний уровень АД на момент включения в исследование — 160/94 мм рт.ст.

После рандомизации группу интенсивного контроля АД (желательный уровень < 150/85 мм рт.ст.) составили 758 больных; 358 из них в качестве основного антигипертензивного препарата получали ББ атенолол по 50–100 мг/сут. и 400 — ИАПФ каптоприл по 25–50 мг 2 раза в сутки. Группу традиционной антигипертензивной терапии (желательный уровень АД < 180/105 мм рт.ст.) составили 390 больных. Больные этой группы не получали ни ИАПФ ни ББ.

Больным, у которых на фоне интенсивной терапии ББ или ИАПФ не удалось добиться желаемого уровня АД, назначали антигипертензивные препараты других классов в комбинации. Препараты, не относящиеся к классам ББ или ИАПФ, составляли основу медикаментозной терапии больных из группы обычного контроля АД. При необходимости больным этой группы последовательно назначали фуросемид, 20 мг/сут (максимальная доза — 40 мг 2 раза в сутки), нифедипин пролонгированного действия, 10 мг 2 раза в сутки (максимальная суточная доза — 40 мг), метилдофа, 250 мг 2 раза в сутки (максимальная доза — 500 мг) и празозин, 1 мг 3 раза в сутки (максимальная доза — 5 мг).

У большинства больных за 9 лет исследования удалось снизить АД до желательного уровня — 144/82

и 154/87 мм рт.ст., соответственно. Монотерапия ББ или ИАПФ была эффективной только у 30% больных из группы интенсивного контроля.

Основными результатами UKPDS на фоне интенсивной антигипертензивной терапии служили достоверные, по сравнению с группой традиционного контроля, снижения риска:

- развития любых клинических осложнений, связанных с СД, на 24%;
- смерти вследствие осложнений СД на 32%;
- мозгового инсульта на 44%;
- осложнений диабетической микроангиопатии на 37%;
- прогрессирования ретинопатии на 2 стадии на 34%;
- падения остроты зрения на 3 линии по таблице the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study на 47%.

Один из важнейших выводов исследования UKPDS заключается в том, что у больных СД-2 с высоким АД необходимо тщательно контролировать не только содержание глюкозы в плазме крови, но и АД. Оба препарата оказались безопасными, в т.ч. в плане влияния на обмен глюкозы и липидов [14].

Положительный эффект терапии селективными и неселективными ББ подтвержден также результатами ретроспективных исследований, в которых под наблюдением находились больные СД из групп высокого риска: ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) [15], MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction) [16] и «Goteborg Metoprolol Trial» [17]. Согласно результатам одного из таких исследований с участием 2723 больных СД-2 и ИБС, смертность среди больных, получавших в течение 3 лет ББ, не превышала 7,8% по сравнению с 44% среди больных, лечившихся антигипертензивными препаратами других классов.

Известно, что смертность от ИМ среди больных СД достоверно выше, чем среди больных других категорий — 25% vs 8% соответственно. Вместе с тем, результаты анализа подгрупп свидетельствуют о том, что эффективность терапии ББ у перенесших ИМ больных СД даже несколько выше, чем у лиц без СД.

В последние годы на фармацевтическом рынке появились высоко селективные препараты ББ: бисопролол, метопролол, небиволол, бетаксолол. Препаратом с высоким индексом кардиоселективности является бисопролол (Конкор®, Никомед, Норвегия). Он имеет в два раза более высокий уровень селективности в отношении β_1 рецепторов, чем атенолол и метопролол.

Изучено влияние бисопролола на гликемию у больных с сопутствующим СД-2 [18]. После 2 недель терапии бисопрололом оценивали концентрацию глюкозы крови спустя 2 часа после приема препарата или плацебо, при этом достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо не получено. Таким образом, на фоне лече-

ния бисопрололом у больных СД не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств.

В настоящее время хорошо известно, что ББ играют важную роль в лечении ХСН, возникающей в ответ на дисфункцию ЛЖ сердца. ББ противодействуют негативным эффектам симпатической стимуляции миокарда, т.е. его перегрузке, гипертрофии, фиброзу, апоптозу. В то же время существуют экспериментальные данные, что повышенный уровень фактора некроза опухоли — альфа (TNF-alpha) коррелирует с плохим прогнозом ХСН; катехоламины ингибируют продукцию TNF-alpha; ББ — бисопролол отключает этот эффект [19,20]. Другим сано-генетическим механизмом бисопролола является увеличение под его влиянием уровня плазменного предсердного натрийуретического пептида (ANP), этот эффект отмечался у больных в состоянии покоя и при ФН, показывая высокую и значимую корреляцию со степенью снижения дневного диастолического АД (ДАД) ($r=0,49$, $P=0,035$) [21].

Многоцентровые исследования, относящиеся к опытам, основанным на доказательствах, такие, как CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), BRING-UP (Beta-blockers In patients with congestive heart failure: Guided Use in clinical Practice) и CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction), показали, что бисопролол, метопролол и карведилол уменьшают частоту госпитализаций из-за СН, повышают функциональный статус больных, наконец, увеличивают число выживших пациентов со II, III и IV функциональными классами (ФК) ХСН.

В исследовании CIBIS-II [22] 2647 пациентов, которые нуждались в терапии ББ в связи с СН, были распределены на три терции в соответствии с окончательной переносимой больными дозой бисопролола: низкая доза (1,25; 2,5 и 3,75 мг/сут., $n=434$), средняя доза (5 и 7,5 мг/сут., $n=328$) и большая доза (10 мг/сут., $n=565$). Исследование было плацебо-контролируемым, указанные дозы плацебо получали 234, 278 и 808 больных, соответственно. Группа, толерантная только к низким дозам была старше, имела СН более высокого ФК, и большую частоту сопутствующих заболеваний. Попытки прекращения лечения ассоциировались с очень резким увеличением смертности в группе, которая до этого лечилась бисопрололом — отношение шансов ОШ=2,13; 95% доверительный интервал (CI)=1,43-3,17, ($p=0,0002$). Сравнение же общей смертности групп бисопролола и плацебо показало высокую эффективность первого при всех уровнях суточной дозы: при низких дозах — ОШ=0,66; 95% CI=0,48-0,92; при средних дозах — ОШ=0,33; 95% CI=0,21-0,51; при высоких дозах — ОШ=0,59; 95% CI=0,40-0,89.

При применении бисопролола в средней суточной дозе $8,8 \pm 2,4$ мг/сут., препарат был эффек-

тивным у больных ХСН; отмечали положительную динамику таких показателей, как насыщение крови кислородом, фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Снизилась сывороточные концентрации норадреналина и натрийуретического гормона, а также диастолический и систолический объемы ЛЖ [23].

Продemonстрировано благоприятное влияние бисопролола на так называемый спящий (hibernating) миокард у больных с СН ишемической этиологии, даже без одновременного использования ИАПФ [24].

Важным фактором, оказывающим влияние на выбор препарата, служит путь его выведения. Отличительной особенностью Конкора® от атенолола (водорастворимый ББ) и метопролола (жирорастворимый ББ) является его амфифильность, т.е. сбалансированный клиренс. Бисопролол выводится из плазмы крови двумя равноэффективными путями: 50% превращается в неактивные метаболиты, а 50% выводится почками в неизмененном виде.

Таким образом, у больных с легкими и средне выраженными нарушениями функции почек или печени изменения дозы препарата не требуется. Это особенно актуально для больных СД, поскольку у таких пациентов часто диагностируются нефропатии.

Другим важным отличием Конкора® от других ББ является пролонгированное действие препарата. Бисопролол назначается 1 раз в сутки и позволяет контролировать АД, обладает антиангинальным действием в течение суток. Это имеет большое значение для больных СД, вынужденных часто принимать большое количество различных препаратов. Монотерапия бисопрололом приводила к достоверному снижению среднего максимального и минимального АД в ночное время и максимального систолического АД днем. Если до лечения большинство больных относилось к категории non-dipper, то после монотерапии бисопрололом суточный индекс стал соответствовать категории dipper [25].

Таким образом, Конкор® имеет очевидные преимущества в лечении пациентов с сочетанной сердечной патологией и СД. Не было отмечено пролонгирования гипогликемических состояний по сравнению с плацебо [26]. Показано, что бисопролол успешно сочетается с препаратами иного механизма действия в плане уменьшения ССЗ и смертности [27].

Дозы Конкора® при АГ и ИБС — 5-10 мг/сут.; при ХСН рекомендуется титрование дозы от 1,25 мг до 10 мг/сут. в течение 12 недель. Следует иметь в виду, что в повседневной практике в достижении целевой дозы ББ, в т.ч. бисопролола встречаются трудности. По данным голландских исследователей [28], лечивших 87 пожилых больных с СН (средний возраст 70 лет, ФВ в среднем 28%) бисопрололом или карведилолом. Через два месяца лечения бисопрололом только 33% больных получали целевую дозу препарата ($3,1 \pm 2,6$ мг) и 41% — при выписке.

При лечении β - и α -адреноблокатором карведилолом результаты были схожими.

Из других ББ можно выделить небиволол, лечение которым увеличивало эндотелий-зависимую вазодилатацию и снижало активность NO-синтазы у пациентов с мягкой и умеренной АГ; одновременно небиволол обладает способностью стимулировать синтез NO, в отличие от других β_1 адреноблокаторов [29].

Необходимо помнить, что даже высоко кардиоселективные ББ не всегда безобидны. Канадские исследователи [30] проанализировали риск побочных эффектов в рандомизированных исследованиях, применяя ББ или плацебо при лечении СН, по базе данных MEDLINE за период 1966-2002 гг. Было показано, что лечение повышало абсолютный риск гипотонии — 11%; 95% CI=0-22, головокружений — 57%; 95% CI=11-104; брадикардии — 38%; 95% CI=21-54. При этом отсутствовало статистически значимое увеличение риска общего утомления в связи с лечением — 3%; 95% CI, -2 to 9. Главное, что отметили авторы мета-анализа, — снижение случаев прекращения лечения — 14%; 95% CI, -2 to 29, также как вынужденных госпитализаций из-за усугубления симптомов СН — 40%; 95% CI=22-58, ухудшения состояния больных — 52%; 95% CI=10-94 и, наконец, общей смертности больных — 34%; 95% CI=20-49. Эти результаты должны в значительной мере снимать беспокойство врача при назначении терапии ББ для многих категорий больных жизненно необходимой [30]. Показано, бисопролол в дозе 2,5 мг/сут. в комбинации с небольшой дозой гидрохлортиазида (6,25 мг) оказывает хороший антипертензивный эффект при систолической АГ пожилых и является альтернативой другим препаратам, в т.ч. ИАПФ [31]. Существуют данные о допустимости применения бисопролола в качестве антигипертензивного средства у подростков и детей [32].

Выполненное на большом материале (197 кардиологических центров включили в одногодичное наблюдение 3091 больных) научно-практическое исследование BRING-UP [33] продемонстрировало существенное улучшение прогноза при использовании ББ: карведилола, метопролола и бисопролола.

При применении ББ следует придерживаться следующих правил: учитывать противопоказания — бронхиальную астму, выраженную брадикардию, атриовентрикулярную блокаду II-III степеней, артериальную гипотонию. Начинать лечение следует при клинической стабильности хотя бы в течение двух недель, применяя минимальные из возможных доз, с постепенным их наращиванием каждые 2-4 недели. Для большинства больных следует отдавать предпочтение препаратам с пролонгированным эффектом (прием 1 раз в сутки) и с выраженной кардиоселективностью. Именно к таким препаратам относится Конкор®.

Литература

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 400 с.
2. Messerli FH. ALLHAT, or the soft science of the secondary end point. *Ann Intern Med* 2003; 139(9): 777-80.
3. Geraci TS, Geraci SA. What ALLHAT tells us about treating high-risk patients with hypertension and hyperlipidemia. *J Cardiovasc Nurs* 2003; 18(5): 389-95.
4. Nosadini R, Tonolo G. Relationship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): S1-5.
5. Gosse PS, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1/5 mg versus enalapril 20 mg: LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-75.
6. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug safety* 2001; 24: 1155-66.
7. Prichard BNC, Gillam PMS. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br Med J* 1964; II: 725-7.
8. Плезер М.Г., Плезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Москва «Авиценна» 1996; 564.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. *PMЖ* 1998; 6(19): 1228-37.
10. Schafers RF, Poller U, Ponick L, et al. Influence of adrenoceptor and muscarinic receptor blockade on the cardiovascular effects of exogenous noradrenaline and of endogenous noradrenaline released by infused tyramine. *Naunyn-Schmidberg Arch Pharmacol* 1997; 335: 229-39.
11. Schafers RF, Nurenberger J, Herrmann I, et al. Adrenoceptors mediating the cardiovascular and metabolic effects of alpha-methylnoradrenaline in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 918-25.
12. Маак К, Тироллер С., Шнабель П и др. Характеристика β_1 -селективности, взаимодействия с Gs-протеином адренорецептора и обратный агонизм небиволола в миокарде человека. *PMЖ* 2004, 12 (23): 1312-20.
13. Baker JG. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human β_1 , β_2 and β_3 adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 2005; 144(3): 317-22.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38,39. *Brit Med J* 1998; 317: 703-13, 713-9.
15. Flemmer MC, Vinik AI. Evidence-based therapy for type 2 diabetes. The best and worst of times. *Postgrad Med* 2000; 107(5): 27-47.
16. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
17. Herlitz J, Hartford M, Pennert K, et al. Goteborg Metoprolol Trial: clinical observations. *Am J Cardiol* 1984; 53(13): 37D-45.
18. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 11): S96-9.
19. von Haehling S, Genth-Zotz S, Bolger AP, et al. Effect of noradrenaline and isoproterenol on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production in whole blood from patients with chronic heart failure and the role of beta-adrenergic receptors. *Am J Cardiol* 2005; 95(7): 885-9.
20. Burniston JG, Tan LB, Goldspink DF. β_2 -Adrenergic receptor stimulation in vivo induces apoptosis in the rat heart and soleus muscle. *J Appl Physiol* 2005; 98(4): 1379-86.
21. Balati B, Phung H, Pousset F, et al. Relationships between the antihypertensive effects of bisoprolol and levels of plasma atrial natriuretic peptide in hypertensive patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16(5): 361-8.
22. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003; 24(6): 552-9.
23. de Groote P, Delour P, Lamblin N, et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53(4): 167-70.
24. Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л. и др. Эффект бета-блокатора бисопролола на функцию спящего миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиология* 2004; 44(7): 57-61.
25. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. *MTDIA MEDICA* 2004; 400 с.
26. Heinemann I, Heise T, Ampudia J, et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. *Eur Heart J* 1995; 25: 595-600.
27. Schouten O, Poldermans D, Visser L, et al. Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study. *Am Heart J* 2004; 148(6): 1047-52.
28. Galatius S, Gustafsson F, Atar D, Hildebrandt PR. Tolerability of beta-blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure – a randomized comparison. *Cardiology* 2004; 102(3): 160-5.
29. Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003; 81(7): 51-5.
30. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2004; 164(13): 1389-94.
31. Benetos A, Adamopoulos C, Argyriadis P et al. Clinical results with bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination in systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 1): S21-5.
32. Sorof JM, Cargo P, Graepel J, et al. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(5): 345-50.
33. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, et al. Beta blockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89(3): 299-305.

Поступила 12/04-2005

Спираприл — современный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

В.М. Горбунов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздава. Москва, Россия

Spirapril — a modern ACE inhibitor

V.M. Gorbunov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл широко применяется в современной кардиологической практике. Отличительной особенностью фармакокинетики препарата является весьма продолжительный период полувыведения, что обеспечивает равномерный антигипертензивный эффект на протяжении >24 часов. При лечении спираприлом не требуется титрования дозы, в т.ч. и у больных с хронической почечной недостаточностью. Препарат является эффективным средством лечения хронической сердечной недостаточности. Различные аспекты применения спираприла продолжают изучаться в отечественных исследованиях.

Ключевые слова: спираприл, хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

An ACE inhibitor, spirapril, is widely used in modern cardiology practice. Its pharmacokinetics is characterized by prolonged elimination half-life, >24 hours. There is no need for dose titration, even in patients with chronic renal failure. The medication is effective in treating individuals with chronic heart failure. Various aspects of spirapril therapy are being studied in Russian-based clinical trials.

Key words: Spirapril, chronic renal failure, chronic heart failure, arterial hypertension.

В настоящее время ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) рассматриваются как препараты первого ряда для лечения артериальной гипертензии (АГ) [1]. Преимуществами этого класса препаратов являются высокая антигипертензивная эффективность, органопротективный эффект (кардио-, васкуло- и ренопротекция), снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при длительном применении [2,3]. ИАПФ особенно показаны при АГ с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), диабетической и гипертонической нефропатии, а также для предупреждения дисфункции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Перечень абсолютных противопоказаний к назначению ИАПФ достаточно ограничен и включает: беременность, гиперкалиемию, двусторонний стеноз почечных артерий. Эталонный ИАПФ — каптоприл, обладает достаточно выраженным антигипертензивным эффектом, положительным влиянием на качество жизни (КЖ) больных АГ [4], нефропротективным дей-

ствием. В то же время для каптоприла характерна относительно высокая частота побочных эффектов, частично связанных с наличием в молекуле сульфгидрильной группы [5]; продолжительность антигипертензивного эффекта каптоприла невелика, что обуславливает необходимость приема препарата 2-3 раза в день. Поэтому в современной практике предпочтение отдается новым ИАПФ пролонгированного действия, содержащим, как правило, карбоксильную группу. Из всех ИАПФ только каптоприл и лизиноприл представляют из себя активные вещества; остальные являются пролекарствами.

Спираприл — пролекарство, метаболизирующееся в организме в активное вещество спираприлат. Высокая степень сродства к АПФ — в эксперименте спираприлат ингибирует прессорный эффект ангиотензина I в 10 раз сильнее, чем каптоприл [7], обеспечивает весьма длительный период полувыведения препарата (таблица 1). В настоящее время в России зарегистрирован препарат Квадроприл® (ПЛИВА АО, Хорватия), содержащий 6 мг спираприла в одной таблетке.

Применение Квадроприла® у пациентов с хронической почечной и печеночной недостаточностью. Путь выведения ИАПФ из организма имеет большое клиническое значение. Поскольку большинство ИАПФ элиминируется почками, у больных с нарушенной функцией почек требуется снижение дозы препарата. Однако при двойном пути выведения (печень/почки) такая корректировка дозы может быть необязательной.

В одном из исследований влияние поражения почек на фармакокинетику спираприла изучалось у пациентов с клиренсом креатинина 11-126 мл/мин. 34 больных были разделены на кватили по клиренсу креатинина: в I группе средний клиренс составил 102 мл/мин, в II, III и IV группах — 63, 32 и 17 мл/мин соответственно. Несмотря на то, что было доказано статистически достоверное увеличение максимума концентрации и площади под кривой зависимости концентрации препарата от времени в соответствии со снижением скорости клубочковой фильтрации, достоверное увеличение минимума препарата в плазме отсутствовало как после однократного приема 6 мг спираприла, так и при 4-недельном курсовом лечении. Следовательно, не получено доказательств существенной кумуляции препарата даже у пациентов с клиренсом креатинина <20 мг/мл. Степень ингибирования АПФ и антигипертензивный эффект поддерживались во всех диапазонах функции почек в течение всего исследования. В условиях постоянного приема спираприла у пациентов с более тяжелым поражением почек отмечен достоверно более высокий уровень ингибирования АПФ во время как максимальной, так и минимальной концентраций препарата. Однако изменений функций почек не обнаружено; не увеличивалась также частота побочных эффектов и различий в достигнутых уровнях АД [8].

Эти результаты нашли подтверждение в другом — простом, слепом, плацебо-контролируемом исследовании спираприла, в котором прини-

мали участие 49 больных АГ и различными стадиями почечной недостаточности [9]. В нем пациенты были разделены согласно значениям клиренса креатинина на терцили: I — >80 мл/мин, II — 30-79 мл/мин, III — <30 мл/мин. 4-недельная терапия спираприлом не ухудшила показатели функции почек ни в одной из групп при хорошей переносимости и антигипертензивной эффективности препарата.

Ввиду двойного пути элиминации спираприла представляет интерес изучение особенностей фармакокинетики препарата у больных с хроническими заболеваниями печени. Такое исследование было выполнено с участием 18 больных: 10 — с диагнозом цирроза печени и 8 — с заболеваниями печени другой этиологии. Контрольную группу составили 16 здоровых добровольцев. Фармакокинетика спираприла — абсорбция и элиминация, в двух группах в среднем достоверно не различались, однако биодоступность спираприлата у больных была снижена. Антигипертензивный эффект разовой дозы спираприла у пациентов с заболеваниями печени также был несколько ниже. Была отмечена значительная вариабельность фармакокинетики спираприла у обследованных больных [10].

Таким образом, при хронической почечной недостаточности коррекция дозы спираприла не требуется, что выгодно отличает препарат от большинства других ИАПФ. В то же время при назначении спираприла больным с хроническими заболеваниями печени необходимы осторожность и тщательное наблюдение.

Применение при ХСН. ИАПФ являются основой современной терапии ХСН. Обоснованием этому служат различные эффекты ИАПФ на разных стадиях развития заболевания [2]. На ранней стадии ИАПФ, благодаря вазодилаторному действию на артериолы и вены, снижают артериальное давление (АД) и замедляют расширение желудочков сердца, уменьшают нагрузку на миокард, что, по-видимому, тормозит развитие ГЛЖ. На второй стадии ХСН

Таблица 1

Некоторые фармакокинетические свойства иАПФ [6]

Препарат	Липофильность	T _{max} (ч)	T _{1/2}	Путь выведения
Беназеприл	+	1,5	21,0	Печень+почки
Каптоприл	+	1,0	2,0	Почки
Эналаприл	++	4,0	11,0	Почки
Фозиноприл	+++	3,0	12,0	Почки+печень (50/50)
Лизиноприл	0	7,0	13,0	Почки
Периндоприл	+	4,0	9,0	Почки
Квинаприл	++	2,0	3,0	Почки
Рамиприл	+	3,0	12,0	Почки+печень (70/30)
Спироприл	+	2,5	30,0	Почки+печень (50/50)

Примечание: T_{max} (ч) — время достижения максимальной концентрации в плазме; T_{1/2} — период полувыведения; + — небольшая; ++ — умеренная; +++ — высокая.

ИАПФ уменьшают ГЛЖ, которая является причиной развития диастолической дисфункции и располагает к переходу в конечную стадию заболевания. При терминальной стадии ХСН ИАПФ, сокращая нагрузку на миокард, уменьшают дилатацию желудочков, снижают уровни ангиотензина II и норальдостерона в плазме крови.

Применение спироприла при ХСН изучалось в исследовании CASSIS (Czech And Slovak Spirapril Intervention Study) [11]. Основными критериями включения являлись снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ <40%. 248 пациентов с ХСН II–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) были рандомизированы на 5 групп: I — прием плацебо; II — спироприл в дозе 1,5 мг; III — спироприл в дозе 3 мг; IV — спироприл в дозе 6 мг; V — эналаприл в дозах 5–10 мг. Больные наблюдались в течение 12 недель; препараты назначались в условиях двойного слепого метода. Спироприл эффективен в плане prolongации жизни больных ХСН. Лечение спироприлом, особенно в дозах 3 и 6 мг, в отличие от эналаприла, уменьшало размеры сердца, признаки застоя в легких и хорошо переносилось пациентами. С другой стороны, оба ИАПФ не вызывали значимого прироста ТФН, что связано с наличием у многих пациентов стенокардии напряжения и сопутствующей терапией нифедипином.

Можно сделать вывод, что спироприл в дозах 6 мг и, возможно, 3 мг является эффективным средством для лечения ХСН.

Комбинированная терапия при лечении больных АГ.

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ большинству больных для достижения целевого уровня АД необходима комбинированная терапия [1,12]. Как средство для лечения больных АГ в сочетании с ХСН хорошо известна комбинация спироприла с тиазидными диуретиками. Преимуществом такой комбинации является то, что спироприл ограничивает потерю калия, вызванную приемом диуретика [13].

В последнее время привлекает внимание комбинированная терапия ИАПФ и антагонистами кальция (АК). Такая комбинация характеризуется аддитивным антигипертензивным эффектом. Кроме того, ИАПФ ограничивают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и появление такого побочного эффекта АК, как отеки лодыжек. Наиболее изучена комбинация спироприла с АК исадипином. В одном из исследований по данным суточного мониторирования АД (СМАД) комбинированная терапия привела к снижению средних дневных значений АД до 132 мм рт.ст., в то время как монотерапия каждым из препаратов не позволила добиться значения дневного АД <140 мм рт.ст. [14]. Аналогичная комбинация — спироприл в дозе 3 мг, исадипин в дозе 2,5 мг, оказалась предпочти-

тельнее монотерапии при лечении больных АГ и тяжелой почечной недостаточностью [15].

Равномерность антигипертензивного эффекта спироприла. Большинство серьезных ССО у больных АГ приходится на ранние утренние часы. При традиционном назначении антигипертензивных средств это время совпадает с периодом «конечного» эффекта препарата. Поэтому, современный антигипертензивный препарат должен обеспечивать равномерный эффект в течение суток независимо от кратности приема. Уникальный 40-часовой период полувыведения спироприла позволяет рассчитывать на равномерное снижение АД в течение длительного времени.

Равномерность антигипертензивного эффекта спироприла изучалась в сравнительном, плацебо-контролируемом исследовании, в котором 100 пациентов получали лечение спироприлом, 101 — эналаприлом и 50 — плацебо [16]. Доза спироприла была фиксирована и составляла 6 мг, а доза эналаприла титровалась от 5 мг до 20 мг. АД в точке «пикового» эффекта измерялось через 2–4 часа после приема препарата, в точке «конечного» эффекта — более чем через сутки (24–26 часов) после приема дозы. После четырех недель лечения величина коэффициента конечный/пиковый эффект составила 83% для спироприла и только 71% для эналаприла при дозе до 10 мг. После увеличения дозы эналаприла у части больных до 20 мг и 8 недель лечения соотношение коэффициентов составило 84% и 82% соответственно. При этом итоговая величина «конечного» эффекта спироприла превосходила эффект эналаприла — 8,5 мм рт.ст. и 6,1 мм рт.ст. соответственно. Важно отметить, что указанная доза спироприла является оптимальной, ее увеличение до 12–24 мг не приводит к возрастанию равномерности эффекта препарата [17]. Следовательно, имеющиеся данные подтверждают характеристику спироприла как «лекарства забывчивых больных», т.к. однократный пропуск дозы может быть компенсирован в любое время в течение суток. Высокая антигипертензивная активность спироприла по данным СМАД была продемонстрирована и в ряде других исследований [18,19].

Спироприл в отечественных исследованиях. Различные аспекты применения спироприла (Квадроприла®) изучались и продолжают изучаться в нескольких масштабных, отечественных исследованиях. В частности, эффективность и безопасность Квадроприла® у больных сахарным диабетом II типа (СД-2) и нефропатией изучались в совместном исследовании Ярославской медицинской академии и ГНИЦ ПМ [20]. Были сформированы 3 группы больных: АГ (n=40); АГ в сочетании с СД-2 (n=43); АГ в сочетании с нефропатией (n=37). Лечение Квадроприлом® проводилось в дозе 6 мг в течение 8 недель. Квадроприл® оказывал выраженный антигипертензивный эффект во всех трех группах. Пре-

парат не влиял на показатели углеводного обмена у больных СД. В группе больных с нефропатией было отмечено статистически значимое снижение уровня креатинина в крови с $1,30 \pm 0,05$ до $1,20 \pm 0,08$, а также достоверное увеличение клиренса креатинина с $65,0 \pm 2,9$ до $73,4 \pm 5,2$ мл/мин, что свидетельствует об улучшении азотовыделительной функции почек. В рандомизированном исследовании в параллельных группах было проведено сравнительное изучение антигипертензивной эффективности спираприла и амлодипина [21]. Длительность наблюдения также составила 8 недель. Усредненная величина снижения АД, в т.ч. по данным СМАД, под действием двух препаратов оказалась примерно одинакова. Однако антигипертензивный эффект спираприла при продолжении исследования развивался более постепенно; эффект же амлодипина к концу исследования снизился по сравнению с четвертой неделей лечения. Подобное постепенное нарастание действия спираприла (Квадроприла®), очевидно, свидетельствует об отсутствии развития толерантности к антигипертензивному эффекту препарата. Отмечена также лучшая переносимость спираприла.

Исследование КВАДРИГА (КВАДРоприл И Гипертония Артериальная) проводилось в 11 регионах России [22]. В это открытое, несравнительное исследование были включены 235 больных в возрасте от 25 до 74 лет с I-II степенями АГ по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. В ходе 3-месячного наблюдения на фоне Квадроприла® в дозе 6 мг (при недостаточном эффекте возможно было присоединение гидрохлортиазида в дозах 12,5-25 мг) АД в среднем снизилось со 158/98 до 132/83 мм рт.ст. Было отмечено положительное влияние препарата на некоторые показатели суточного профиля АД, в частности — достоверное снижение амбулаторного пульсового АД. Побочные эффекты спираприла

наблюдались редко, так кашель возник лишь у 14 пациентов. Таким образом, в этом исследовании были продемонстрированы высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость Квадроприла®.

В продолжающемся в настоящее время исследовании КВАНК (КВАДРоприл® при Недостаточности Кровообращения) изучаются эффективность и переносимость спираприла у больных с ХСН, обусловленной дилатационной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца. Дизайн исследования — проспективное, многоцентровое, несравнительное, открытое.

Спираприл является базовым препаратом исследования ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертонии). Основной целью данного исследования является сравнение эффективности контролируемой антигипертензивной терапии спираприлом, в т.ч. в комбинации с гидрохлортиазидом и атенололом, и стандартного амбулаторного лечения в отношении неблагоприятных последствий АГ — гипертонические кризы, вызов «скорой помощи», нахождение на больничном листе или госпитализация по поводу АГ, любые осложнения АГ, а также достижение целевых уровней АД. Работа проводится в 18 центрах. В настоящее время в исследование включены ~ 1700 больных.

В заключение необходимо отметить, что ИАПФ, спираприл (Квадроприл®), характеризуется разнообразными, позитивными, фармакодинамическими свойствами. Квадроприл® удобен в использовании как для врачей — не требует титрования дозы, так и для пациентов — пропуск времени приема очередной дозы может быть восполнен в любое время суток без значимой потери эффекта. Все это делает Квадроприл® перспективным средством для использования в современной кардиологической практике.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2004; 3(6) (Приложение).
2. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors' Publishing House, New York 1999; 275.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2000; 35: 1955-64.
4. Метелица В.И., Дуда С.Г., Островская Т.П. и др. Влияние длительной терапии препаратами из четырех основных групп антигипертензивных средств на качество жизни больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Многоцентровое исследование «Каптоприл и качество жизни». Тер архив 1995; 9: 45-50.
5. Todd PA, Heet RC. Enalapril. A review of its pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. Drugs 1986; 31: 198-248.
6. Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. Drugs 1995; 49: 516-35.
7. Hof RP, Hof-Miashita A, Evenou JP. Hemodynamic effects of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, spirapril, in sodium loaded and sodium depleted rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10: 599-606.
8. Meredith PA, Grass P, Guitard C, Elliott HL. Pharmacokinetics of spirapril in renal impairment. Blood Pressure 1994; (Suppl. 2): 14-9.
9. Stein G, Sierakowski B, Jansa U, Haufe CC. Spirapril in chronic renal failure. Blood Pressure 1994; (Suppl. 2): 54-60.
10. Krähenbühl S, Grass P, Surve A, et al. Pharmacokinetics and haemodynamic effects of a single oral dose of the novel ACE inhibitor spirapril in patients with chronic liver disease. Eur J Clin Pharmacol 1993; 45: 247-53.
11. Widimsky J, Kremer H-J, Jerie P, Uhlir O. for the CASSIS investigators. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicenter trial in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Pharmacol 1995; 49: 95-102.
12. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.

13. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2 издание. Санкт-Петербург 2002.
14. Manolis AJ, Beldekos D, Handaris S, et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity. *Am J Hypertens* 1998; 11(6 Pt 1): 640-8.
15. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, et al. A randomized and double blind comparison of isradipine and spirapril as monotherapy and in combination on the decline of renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. *Clin Nephrol* 2001; 55(5): 375-83.
16. Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R, et al. Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11(3): 449-57.
17. Guitard C, Alvisi V, Maibach E, et al. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12 and 24 mg/day in mild to-severe essential hypertension. *Blood Pressure* 1994; (Suppl. 2): 81-7.
18. Vreugdenhil G, van Montfrans GA, Jacobs MC. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and spirapril in mild to severe essential hypertension: a randomized dose comparison. *Blood Pressure* 1994; (Suppl. 2): 23-30.
19. van den Meiracker AH, Man in 't Veld AJ, Ritsema van Eck HJ, Schalekamp MA. Comparison of the acute and chronic antihypertensive effect of two once-daily doses of spirapril by invasive twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1989; 7(Suppl. 6): S302-3.
20. Якусевич В.В., Можейко М.Е., Палютин Ш.Х. и др. Спираприл — новый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: эффективность и безопасность у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек. *Тер архив* 2000; 10: 6-9.
21. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла (квадроприла) и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Тер архив* 2000; 10: 10-3.
22. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российское исследование эффективности и переносимости квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (КВАДРИГА — квадроприл и гипертония артериальная). *Сердце* 2003; 3: 144-6.

Поступила 14/03-2005

Итоги научно-практической конференции по проблемам артериальной гипертензии

2-3 декабря 2004г в г. Ярославле состоялась ежегодная научно-практическая конференция «Артериальная гипертензия: органные поражения и сопутствующие заболевания». Конференция была организована Всероссийской научной Ассоциацией исследования артериальной гипертензии (АИАГ) имени Г.Ф.Ланга и А.Л.Мясникова при участии секции артериальной гипертензии ВНОК, Российских научных обществ терапевтов, скорой медицинской помощи и посвящена 60-летию Ярославской государственной медицинской академии. Генеральным спонсором конференции выступила фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер», существенную поддержку оказали и другие фармацевтические фирмы.

В работе конференции приняли участие ведущие кардиологи России: президент ВНОК, академик РАМН Р.Г.Оганов, президент ВНОТ, академик РАМН А.П.Голиков, академик РАМН А.И.Мартынов, член-корр. РАМН В.И.Маколкин, профессора И.Н.Бокарев, Н.Н.Боровков, М.А.Гуревич, Н.А.Мазур, Е.В.Ощепкова, Т.С.Полятыкина, В.Б.Симоненко, О.А.Хрусталева, И.Е.Чазова, О.П.Шевченко, В.В.Якусевич и др. Открыл конференцию президент АИАГ профессор А.Н.Бритов, который поздравил с юбилеем ректора ЯГМА, академика РАМН, профессора Ю.В.Новикова, поблагодарил представителей администрации Ярославской области за предоставленную возможность проведения конференции и в своем научном докладе осветил проблему взаимосвязи социальных и медицинских аспектов артериальной гипертензии (АГ).

Известно, что АГ часто сочетается с метаболическими нарушениями: инсулинорезистентностью, гиперсимпатикотонией, атерогенной дислипидемией. Основные вопросы патогенеза, диагностики, роли факторов риска (ФР) и влияния метаболических нарушений на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) были рассмотрены в докладах И.Е.Чазовой (Москва) и О.П.Шевченко (Москва). Взаимосвязь АГ и автономной диабетической нейропатии, имеющей значение в развитии безболевой ишемии миокарда, была подробно освещена А.Л.Верткиным (Москва). Метаболические нарушения являются независимыми ФР ССЗ, поэтому при выборе антигипертензивных препаратов необходимо учитывать не только их антигипертензивный эффект, но и возможность положительного влияния на показатели углеводного и липидного обменов. В докладе Д.В.Небиеридзе (Москва) были рассмотрены метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии, а М.Н.Мамедов (Москва) представил данные об эффективности ингибиторов

ангиотензин-превращающего фермента в лечении больных метаболическим синдромом.

Головной мозг является одним из главных органов-мишеней при АГ. Цереброваскулярные осложнения часто определяют судьбу пациента с АГ, являясь важнейшими причинами летального исхода и стойкой утраты трудоспособности. Докладчики З.А.Суслина, Л.А.Гераскина, А.В.Фонякин (Москва) на отдельном заседании проанализировали современное состояние проблемы, возможности прогноза и предупреждения развития мозгового инсульта (В.Б.Симоненко, Москва), особенности церебральной и центральной гемодинамики у больных гипертонической энцефалопатией и хронической сердечной недостаточностью — В.В.Машин (Ульяновск), А.В.Фонякин, Л.А.Гераскина (Москва); неврологические аспекты гипертонического криза — В.А.Парфенов, М.В.Замерград (Москва); принципы профилактики острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения — Е.В.Ощепкова (Москва).

Проблема выбора лекарственных препаратов в кардиологии, в т.ч. антигипертензивных, неоднократно обсуждалась на конференции. Этой теме был посвящен симпозиум, прошедший под эгидой ВНОК (Р.Г.Оганов, С.Ю.Марцевич, В.В.Якусевич, А.О.Конради), а также доклады об особенностях лечения АГ в различных группах больных: у пожилых — В.В.Аникин, Р.Ю.Мелихов (Тверь); при беременности — А.Л.Верткин (Москва); у женщин в различные периоды климакса — М.М.Быстрова, А.Н.Бритов (Москва); при сочетаниях АГ с хроническими обструктивными болезнями легких — И.Е.Чазова (Москва); ревматическими заболеваниями — Н.П.Шилкина, И.В.Дряженкова, С.А.Столярова, И.Е.Юнонин (Ярославль).

В настоящее время отсутствуют дискуссии по поводу длительной, по существу пожизненной, медикаментозной терапии пациентов с АГ. При высокой распространенности АГ в России — 39,2% среди мужчин и 41,1% у женщин, лишь незначительное число больных получает эффективное лечение — 5,7% и 17,5% соответственно. Первым, крупным, национальным, многоцентровым, проспективным, открытым, последовательным исследованием в России стало исследование РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления). О задачах, географии, дизайне и результатах этого исследования было доложено И.Е.Чазовой.

Различным аспектам терапии АГ были посвящены симпозиумы фармацевтических фирм: «Современные подходы к терапии артериальной гипертензии» («Гедеон-Рихтер»), «Органопротективная стратегия в кардиологии» («Берлин-Хеми»).

Не остались без внимания сообщения, посвященные лечению АГ и ее осложнений в условиях поликлиники — Ю.И.Нестеров, О.А.Лазарева, И.Н.Бондарева (Кемерово) и на догоспитальном этапе. А.Л.Верткиным (Москва) было отмечено, что для врачей скорой медицинской помощи разработаны новые рекомендации и современные технологии, которые позволяют повысить эффективность и своевременность оказания помощи больным АГ и инсультом.

Особого внимания заслуживают доклады, посвященные АГ «белого халата» - С.И.Дроздецкий, М.Е.Глотова, О.Ю.Еремина (Нижний Новгород) и стресс-индуцированной АГ — Т.С.Полятыкина, И.Е.Мишина (Иваново).

Большой интерес вызвал, проведенный при поддержке компании «Эли-Лилли», круглый стол «Артериальная гипертензия и эректильная дисфунк-

ция — чья медицинская проблема?». Свое мнение изложили врачи различных специальностей: урологи, кардиологи, фармакологи, а обобщающее заключение представил председательствующий — академик РАМН Р.Г.Оганов.

В завершение конференции был заслушан доклад Е.В.Ощепковой (Москва) о выполнении федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ». На совещании рабочей группы и правления Всероссийской научной АИАГ имени Г.Ф.Ланга и А.Л.Мясникова были утверждены члены правления. Президентом АИАГ избрана профессор Т.С.Полятыкина (Иваново), вице-президентом профессор В.В.Якусевич (Ярославль), исполнительным директором профессор О.П.Шевченко (Москва). Следующая конференция запланирована на декабрь 2005г в городе Иваново.

Т.В.Апарина (Москва),
В.В.Аникин,
О.А.Изварина (Тверь).

Федеральное государственное учреждение
«Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
Отделение профилактической медицины РАМН

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ № 1

Уважаемые коллеги!

В соответствии с планом научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения и социального развития РФ **25-26 ноября 2005 года** проводится **Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний»**.

Место проведения: г. Москва, ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава; 101990, Петроверигский пер., 10.

Тематика конференции

- Неинфекционные заболевания как основная причина «сверхсмертности» населения России, прогноз ближайший и отдаленный.
- Политика и стратегия профилактики неинфекционных заболеваний. Что, как, кто должен и может делать?
- Традиционные и новые факторы риска: оценка их значения в распространенность заболеваний и прогнозирование ситуации, возможности коррекции на популяционном и индивидуальном уровнях.
- Новые образовательные технологии в профилактической медицине.
- Пред и постдипломная подготовка кадров в области профилактики неинфекционных заболеваний.

Правила оформления тезисов

1. Тезисы должны быть получены Оргкомитетом **не позднее 1 августа 2005 года**.
2. **Тезисы, полученные позднее указанной даты, посланные по почте или электронной почте, рассматриваться не будут.**
3. Объем тезисов — рамка 160x230 мм. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times 12 pts, через один интервал. ***Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.***
4. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город.
5. Содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. В тексте тезисов не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
6. Тезисы принимаются в двух экземплярах. На втором экземпляре тезисов следует указать адрес для переписки, телефон, факс, e-mail.

Тезисы необходимо направлять по адресу:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава»,

Ученому секретарю, д.м.н. Ильченко И.Н.

Тел./факс: (095) 928-94-17, 927-03-73

E-mail: gmuromtseva@gnicpm.ru, pgorobets@gnicpm.ru

Регистрация с 24 ноября 2005 г.

Ответственная за бронирование гостиницы — Теплова А.А. (095) 927-03-73.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

участника Всероссийской конференции
Москва, 25-26 ноября 2005 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами.

Фамилия	_____
Имя	_____
Отчество	_____
Должность	_____
Ученая степень	_____ Ученое звание
Место работы	_____
Служебный адрес с индексом	_____
Домашний адрес с индексом	_____
Телефон служебный с кодом города	_____
домашний с кодом города	_____
Факс с кодом города	_____
e-mail	_____
Просьба поставить √ в соответствующих местах:	
Нуждается ли Вы в гостинице	☐ да ☐ нет
Тип номера ☐ одноместный	☐ одно место в 2-хместном номере
Дата приезда	_____ Дата отъезда

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет не позднее **1 сентября 2005 г.** почтой, по факсу: (095) 928-50-63, или по e-mail: gmuromtseva@gnicpm.ru, pgorobets@gnicpm.ru

Адрес Оргкомитета: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Ответственная за бронирование гостиницы – Теплова Анна Анатольевна

Контактные тел./факс: (095) 927-03-73.

Дополнение к информации, опубликованной в № 1 за 2005 год.

I Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока, который будет проходить в г. Новосибирске, состоится **7-9 декабря 2005 года**

Министерство Здравоохранения и Социального Развития Российской Федерации
Всероссийская Научная Ассоциация Исследования Артериальной Гипертензии имени Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова
Всероссийское Научное Общество Кардиологов — секции Артериальной Гипертензии, Эпидемиологии и Про-
филактики Болезней Системы Кровообращения
Всероссийское Научно-Практическое Общество Терапевтов
Ивановская Государственная Медицинская Академия
Ивановская Областная Общественная Организация «Общество Терапевтов»
153462, Иваново, пр. Ф.Энгельса, 8; тел.: (0932) 30-17-66, 32-50-42, факс: (0932) 32-66-04

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ № 1

Глубокоуважаемые коллеги!

1-2 декабря 2005 года в г. Иваново состоится Всероссийская конференция «Артериальная гипертензия: многообразие клинических форм, сосудистые осложнения», посвященная 75-летию Ивановской государственной медицинской академии.

В программе конференции:

Выступления ведущих отечественных ученых, лекции и научно-практические доклады участников конференции, секционные заседания, дискуссия за круглым столом, выставка медицинского оборудования и лекарственных препаратов.

Программные вопросы конференции

1. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме
2. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия
3. Натрий-зависимая артериальная гипертензия
4. Артериальная гипертензия у беременных
5. Особенности артериальной гипертензии у лиц старших возрастов
6. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе
7. Поражения сосудов головного мозга при артериальной гипертензии
8. Первичная и вторичная профилактика артериальной гипертензии.

Заявки на участие в работе конференции принимаются Оргкомитетом до 20 октября 2005 года.

Регистрационный взнос участника конференции составляет:

- для граждан России и стран СНГ — 250 рублей до 20 октября 2005г и 350 рублей после 20 октября 2005г;
- для граждан других иностранных государств — 100 у.е.

Гостиница. Заявку на бронирование мест в гостинице необходимо направлять в адрес Оргкомитета до 20 октября 2005г. Оплата за наличный расчет. Заявки на бронирование мест в гостинице принимаются от участников, оплативших регистрационный взнос.

Ориентировочная стоимость проживания в гостинице «Турист» г. Иванова составляет: 3-местный номер — 750 руб. (по 250 руб. с 1 человека), 2-местный номер — 1100 руб. (по 550 руб. с 1 человека), 2-местный номер улучшенный — 1350 руб., 1-местный улучшенный — 1300 руб.

Планируется издание Тезисов конференции.

Тезисы в объеме до 2-х машинописных страниц необходимо представить в оргкомитет до 20 октября 2005г на диске (3,5») в виде единого файла, набранного с использованием редактора WORD 6,0 или более ранней версии, а также двух распечатанных вариантов. Текст должен быть набран через 1,5 интервала; размер шрифта 14; вид шрифта Times New Roman; название тезисов печатается заглавными буквами, под названием указываются фамилии и место работы авторов. Второй вариант тезисов подписывается всеми авторами. В отдельном файле на диске и на отдельном листе необходимо указать: полностью фамилии, имена, отчества авторов, адрес для переписки и телефон. Возможна передача тезисов по электронной почте (e-mail: mishina@il.ru с обязательным указанием «Конференция в Иваново»).

Обязательным условием публикации тезисов является предварительное перечисление **взноса за публикацию**, который составляет **150 рублей**.

Взносы переводить почтовым переводом до **20 сентября 2003г** по адресу: РФ, 153000, г. Иваново, пр. Энгельса, дом 8, ИвГМА Мишиной Ирине Евгеньевне, с указанием «**регистрационный взнос**» или «**публикация тезисов**».

Указать Ф.И.О. отправителя, обратный адрес и контактный телефон/факс с обязательным указанием кода соответствующего населенного пункта.

Переписка и связь с оргкомитетом:

153462 г. Иваново, пр. Ф.Энгельса, д. 8. ИвГМА.
Для оргкомитета конференции «Артериальная гипертензия».
Факс: (0932) 32-66-04; **e-mail:** mishina@il.ru

Ответственный секретарь конференции:

Мишина Ирина Евгеньевна
Тел: (0932) 37-20-34 — после 19.00 или 8-910-981-51-01.