

Исследование эффективности применения лозартана у больных артериальной гипертонией (исследование ЭЛЛА)

И.Е. Чазова¹, Н.М. Чихладзе¹, Ю.Б. Белоусов², Н.А. Егорова², О.А. Сивакова¹, Т.А. Сахнова¹, Е.Б. Яровая¹

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова РКНПК Росздрава; ²Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Losartan effectiveness in arterial hypertension patients (ELLA study)

I.E. Chazova¹, N.M. Chikhladze¹, Yu.B. Belousov², N.A. Egorova², O.A. Sibakova¹, T.A. Sakhnova¹, E.B. Yarovaia¹

1 A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development; 2 Russian State Medical University. Moscow, Russia.

Цель. Анализ антигипертензивной эффективности и безопасности блокатора ангиотензиновых (АТ₁) рецепторов лозартана и его комбинации с гидрохлортиазидом в сравнении с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Проведено открытое, сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование в течение 12 недель, в которое были включены 60 больных АГ разной степени тяжести в возрасте 30–65 лет. Исследование выполнено в двух параллельных группах по 30 человек. В I группе (основная) больные получали лозартан (Лозап) в дозе 50 мг/сут. однократно, во II группе (сравнения) – эналаприл в дозе 20 мг/сут. однократно. При недостижении целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. через 4 недели лечения в I группе проводилась замена препарата на фиксированную комбинацию лозартан 50 мг/сут. + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут. (Лозап плюс) однократно, а во II группе к эналаприлу добавляли гидрохлортиазид 12,5 мг/сут. однократно. Через 8 недель лечения при недостаточном антигипертензивном эффекте осуществляли дальнейшее титрование дозы лозартана и эналаприла. Изучались: динамика АД, электрокардиограммы и микроальбуминурии (МАУ).

Результаты. Целевой уровень АД достигнут в 76% случаев в I группе и в 73,3% – во II. Число пациентов, получавших комбинированную терапию, в группе I составило 63,3%, в группе II – 66,7%. У больных умеренной АГ (n=50) систолическое АД (САД) нормализовалось у 96% больных I группы и у 72% II группы (p=0,015). Достоверно уменьшилась МАУ.

Заключение. Препараты Лозап и Лозап плюс способствуют достижению целевых уровней АД у больных мягкой и умеренной АГ, эффективно контролируют САД, способствуют обеспечению нефропротекции.

Ключевые слова: артериальная гипертония, лозартан, эналаприл, микроальбуминурия.

Aim. To analyze antihypertensive effectiveness and safety of angiotensin (AT₁) receptor blocker losartan, as well as its combination with ACE inhibitor enalapril, in arterial hypertension (AH) patients.

Material and methods. This 12-week open, comparative, randomized, prospective study included 60 AH patients aged 30–65 years. Two parallel groups included 30 individuals each. Group I (intervention) received losartan (Losap), 50 mg once per day; Group II (control) – enalapril, 20 mg once per day. If target blood pressure (BP) level, <140/90 mm Hg, was not achieved, Group I patients were administered a fixed combination of losartan (50 mg/d) + hydrochlorthiazide (12,5 mg/d) once per day; Group II patients received enalapril plus hydrochlorthiazide (12,5 mg/d) once per day. Without any effect 8 weeks later, losartan and enalapril doses were titrated again. BP, electrocardiogram, and microalbuminuria (MAU) dynamics was assessed.

Results. Target BP level was achieved in 76% Group I patients and in 73,3% of Group II participants. Percentage of individuals on combined therapy was 63,3% in Group I, and 66,7% in Group II. In moderate AH patients

(n=50), systolic BP (SBP) normalized in 96% of Group I participants and in 72% of Group II individuals (p=0,015). MAU reduced significantly.

Conclusion. Losap and Losap plus facilitated target BP level achievement in patients with mild to moderate AH, effectively controlled SBP, demonstrated nephroprotective effects.

Key words: Arterial hypertension, losartan, enalapril, microalbuminuria.

Многочисленные, рандомизированные исследования по анализу эффективности лекарственной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ) свидетельствуют о важности и необходимости достижения целевого уровня артериального давления (АД) для обеспечения благоприятного прогноза – уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертельных исходов.

Отдельные классы современных антигипертензивных препаратов отличаются по направленности действия, возможности применения у различных категорий больных АГ, а также наличием побочных эффектов.

На протяжении последних трех десятилетий в клинической практике нашли применение препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Сопоставление эффектов двух классов препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ангиотензиновых (AT_1) рецепторов (БАР) свидетельствует об их принципиальных различиях: ИАПФ не могут полностью подавлять чрезмерную активность РАС, т.к. они не оказывают влияния на превращение ангиотензина I ($AT I$) в $AT II$, которое происходит по альтернативным путям без участия АПФ. Кроме того, ИАПФ воздействуют не только на РАС, но и на другие биологические активные вещества в крови и тканях, что приводит к развитию побочных эффектов (сухой кашель), и в некоторых случаях требуется их отмена.

БАР по сравнению с ИАПФ обладают рядом преимуществ, обеспечивая более полную и селективную блокаду РАС, поскольку действуют как антагонисты $AT II$ вне зависимости от путей его образования. Представители этого класса препаратов отличаются высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью.

Лозартан – первый БАР, который нашел применение в клинической практике у больных АГ, начиная с 1989г. Пролонгированный на протяжении 24 часов антигипертензивный эффект лозартана обусловлен его активным мета-

болитом EXP-3174, который обладает высокой селективностью к AT_1 рецепторам.

В крупных, рандомизированных исследованиях доказана высокая эффективность лозартана в длительном адекватном контроле АД, а также его способность обеспечивать органопroteкцию у разных категорий больных АГ [1,2].

Цель настоящего исследования – анализ антигипертензивной эффективности и безопасности БАР лозартана и его комбинации с гидрохлортиазидом в сравнении с ИАПФ эналаприлом при длительном применении у больных АГ.

Для осуществления этой цели была предпринята работа по оценке Эффективности и переносимости блокатора AT_1 -рецепторов Лозапа и Лозапа плюс у больных Артериальной гипертензией (исследование ЭЛЛА).

Материал и методы

В открытое, сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование были включены 60 больных АГ разной степени тяжести в возрасте 30–65 лет. Критериями исключения из исследования служили: аллергическая реакция или кашель, возникающие на фоне приема препаратов из группы БАР или ИАПФ, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки, беременность, почечная или печеночная недостаточность, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью < 6 месяцев; недостаточность кровообращения II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца, стенокардия II ФК и более по классификации Канадской ассоциации кардиологов, симптоматическая АГ, нарушения ритма сердца и проводимости, требующие медикаментозной терапии, сахарный диабет I типа (СД-1), СД 2 типа (СД-2) в стадии декомпенсации, склонность к ангионевротическим отекам, наличие в анамнезе злокачественных новообразований в течение последних 5 лет, алкогольная или лекарственная зависимость, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, выраженное ожирение – индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м².

Пациентам, получавшим ранее антигипертензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование отменяли применяемые препараты.

Все пациенты изначально были ознакомлены с целями исследования и давали письменное информированное согласие на участие в нем.

В соответствии с принятым протоколом исходно и через 12 недель исследования проводили общий осмотр, ручное измерение АД в положении сидя, суточное монитори-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных до начала лечения

Показатель	Группа I (лозартан) (n=30)	Группа II (эналаприл) (n=30)	Критерий	p
Возраст (лет)	52,36±9,75	53,47±7,32	t-тест	0,62
Пол (муж.)	40,00%	33,33%	Фишера двуст.	0,79
ИМТ (кг/м²)	27,10±2,94	27,87±3,36	t-тест	0,35
Длительность АГ (лет)				
медиана	7	8,5		
квартили	5-15	3-19	U-тест Манна-Уитни	0,99
ЧСС (уд/мин)	69,43±11,69	73,13±10,18	t-тест	0,20
САД (мм рт.ст.)	163,17±8,71	161,83±10,10	t-тест	0,59
ДАД (мм рт.ст.)	96,83±7,45	96,37±6,82	t-тест	0,80
Среднее АД (мм рт.ст.)	118,94±6,37	118,19±6,61	t-тест	0,65

рование (СМ) АД, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, исследование биохимических параметров крови: уровень креатинина, глюкозы, калия, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ), мочевой кислоты, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка (СРБ). В эти же сроки определяли микроальбуминурию (МАУ). Оценочные критерии МАУ — суточная экскреция альбумина 30-300 мг/сут. Через 4 и 8 недель исследования выполняли повторный осмотр и ручное измерение АД; через 4 недели повторно исследовали содержание калия в плазме крови.

Исследование проводилось в 2 параллельных группах количеством по 30 человек. В I группе больные получали лозартан в дозе 50 мг 1 раз в сутки (Лозап, ЗЕНТИ-ВА, Чехия), во II группе (группа сравнения) — эналаприл в дозе 20 мг 1 раз в сутки. При недостижении целевого уровня АД через 4 недели лечения в I группе проводилась замена препарата Лозап на фиксированную комбинацию лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (Лозап плюс) 1 раз в сутки, а во II группе к эналаприлу в дозе 20 мг/сут. добавляли гидрохлортиазид 12,5 мг — 1 раз в сутки. Через 8 недель лечения при недостаточном антигипертензивном эффекте проводилось дальнейшее титрование дозы: в I группе к препарату Лозап плюс присоединялся Лозап в дозе 50 мг/сут., а во II группе дозу эналаприла увеличивали до 40 мг/сут.

Критерием эффективности терапии (полный эффект) было достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. по данным ручного измерения; частичный эффект — значительное снижение АД (на 10%), но не до целевого уровня.

На основании жалоб больных и изменений биохимических параметров крови оценивали переносимость препаратов и побочные эффекты.

ЭКГ в 12 отведениях регистрировалась на приборе «Megacart» фирмы «Siemens-Elema» (Швеция). Оценивали наличие или отсутствие критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — показатель Соколова-Лайона: $RV_5 + SV_1 > 3,5$ мВ и корнельский показатель: $RaVL + SV_3 > 2,8$ мВ у мужчин и $> 2,0$ мВ у женщин. Обращали внимание на возможное наличие признаков гипокалиемии, количественным критерием которой считалось присутствие волны U с амплитудой $> 0,1$ мВ. Определяли значения угла α , интервала PQ и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

МАУ оценивали иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Экспресс плюс».

Для оценки переносимости лечения использовали следующие критерии: отличная — отсутствие побочных

эффектов в течение всего периода исследования; хорошая — преходящие побочные эффекты или клинически незначимые отклонения в биохимических показателях, не требующие отмены препарата; неудовлетворительная — наличие побочных явлений или клинически значимых отклонений в биохимических показателях, требующих отмены препарата.

При статистической обработке результатов применяли пакеты статистических программ STATISTICA 6.0 и SPSS 13.0. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от типа распределения приведены: среднее (M) и стандартное отклонение (s), либо медиана и квартили распределения. При сравнении обеих групп до начала лечения по основным показателям (в зависимости от их типа распределений) использовались t-критерий Стьюдента или U критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся двусторонний точный критерий Фишера, для таблиц сопряженности 2x3 (сравнение групп по тяжести течения АГ) — критерий χ^2 . Для сравнения биохимических показателей до лечения и через 3 месяца терапии применяли парный t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Уилкоксона.

Для анализа динамики систолического АД (САД) в подгруппе пациентов с умеренной АГ применялась модель ANOVA для повторных измерений (I и II группы пациентов с 4 последовательными моментами наблюдений). Для построения оценки отношения шансов (OR) и 95%-доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель бинарной логистической регрессии. Значимость регрессии (p) оценивалась с помощью метода максимального правдоподобия.

Результаты

Обе изучаемые группы были сопоставимы по клиническим характеристикам и уровню АД (таблица 1). Статистически достоверные различия между группой I (лозартан) и группой II (эналаприл) по исследуемым параметрам до начала лечения отсутствовали.

Результаты лечения анализировались в целом по средним показателям в обеих группах, а также в зависимости от тактики лечения (моно- или комбинированная терапия) и от исходного уровня АД — степени тяжести АГ.

Таблица 2

Изменения показателей АД в группах I и II через 4, 8 и 12 недель лечения

Показатели	Группа I (лозартан)				Группа II (эналаприл)				p ₂	p ₂	p ₂
	исходно	4 недели	8 недель	12 недель	исходно	4 недели	8 недель	12 недель	4 нед.	8 нед.	12 нед.
САД	163,17±	148,00±	136,92±	131,20±	161,83±	146,60±	140,99±	134,63±	0,81	0,45	0,56
(мм рт. ст.)	8,71	15,13	16,41	12,84	10,10	15,12	15,47	13,41			
Δ% -		9,23%	15,96%	19,48%		9,38%	12,90%	16,80%			
исх. p ₁		***	***	***		***	***	***			
ДАД	96,83±	89,30±	86,63±	83,83±	96,37±	89,54±	85,32±	82,62±	0,95	0,73	0,75
(мм рт.ст.)	7,45	10,15	9,80	15,13	6,82	8,03	7,38	6,78			
Δ% -		7,73%	10,52%	13,52%		6,85%	11,22%	14,05%			
исх. p ₁		***	***	***		***	***	***			

Примечание: Δ – изменение показателя в %; результаты представлены в виде М±δ и Δ% от исходного уровня; *** – p<0,001; p₁ – достоверность различий по сравнению с исходными данными; p₂ – достоверность различий между группами I и II.

В группе I монотерапия Лозапом на протяжении 12 недель была достаточна и эффективна у 11 (36,7%) из 30 больных. При анализе исходной степени тяжести АГ у больных с эффективной монотерапией установлено, что в одном случае имела место мягкая АГ, а у остальных 10 умеренная АГ. Лозап плюс был присоединен 11 больным (36,7%), в комбинации с дополнительной дозой Лозапа 50 мг применялся у 8 больных (26,6%).

В группе II монотерапия эналаприлом осуществлялась у 10 (33,3%) из 30 больных, из них у 4 больных мягкой АГ, у 6 умеренной АГ. Комбинированную терапию с гидрохлортиазидом получали 10 (33,3%) из 30 больных, увеличение суточной дозы эналаприла до 40 мг/сут. потребовалось 10 пациентам (33,3%). Таким образом, число пациентов, получавших комбинированную терапию, в группе I составило 19 (63,3%), а в группе II – 20 (66,7%).

Через 12 недель лечения на фоне моно- и комбинированной терапии в группе I целевой уровень САД и диастолического АД (ДАД) был достигнут у 23 (76,7%) из 30 больных, а в группе II – у 22 (73,3%) больных.

Уже через 4 недели лечения (таблица 2) в

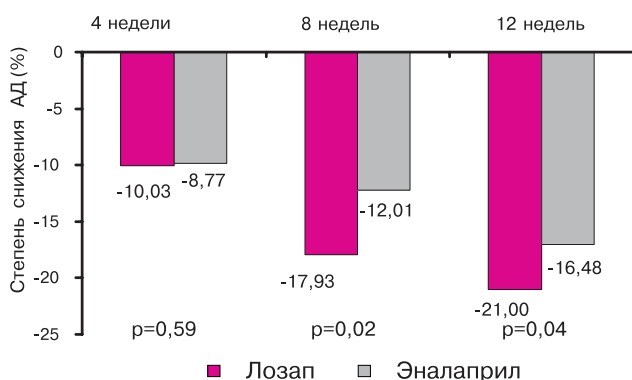


Рис. 1 Динамика показателей САД в подгруппах больных умеренной АГ через 4, 8 и 12 недель лечения.

среднем по обеим группам наблюдалось статистически достоверное снижение САД и ДАД, степень снижения нарастала к 12 недели лечения. Таким образом, скорость наступления стабильного антигипертензивного эффекта была сопоставима на фоне обоих режимов лечения. Отмечено преобладающее влияние на уровень САД терапии на Лозапе (группа I) по сравнению с терапией эналаприлом (группа II) через 8 и 12 недель лечения, однако статистически достоверные различия между группами по степени снижения АД через 4, 8 и 12 недель лечения отсутствовали.

Проведен анализ эффективности терапии в зависимости от исходной степени тяжести АД. В соответствии с классификацией по уровню АД (ВНОК, 2004) все пациенты были разделены на 3 группы: с мягкой АГ (n=5; 8,33%), умеренной АГ (n=50; 83,33%), тяжелой АГ (n=5; 8,33%). По критерию достижения целевого уровня у больных мягкой АГ во всех случаях достигнут целевой уровень САД и ДАД.

Распределение больных по исходной степени тяжести АГ свидетельствовало о том, что наибольшую группу составили пациенты с умеренной АГ – 50 (83,33%) из 60 больных. 25 больных умеренной АГ вошли в группу I и 25 – в группу II. Динамика показателей САД до и после лечения представлена на рисунке 1. Уже через 8 недель степень снижения (Δ) САД составила 17,9% и 12,0% в группе I (лозартан) и II (эналаприл), соответственно; различие между группами статистически достоверное (p=0,02). Через 12 недель, эти показатели достигли 21% и 16,5% соответственно (p=0,04, u-тест Манна-Уитни). При анализе также использована модель ANOVA для повторных измерений (I и II группы с 4 последовательными наблюдениями). В рамках модели антигипертензивный эф-

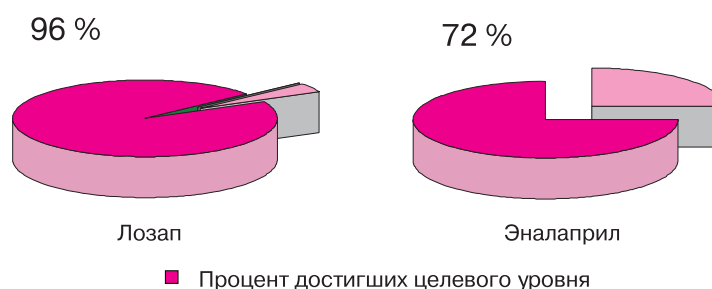


Рис.2 Достижение целевого уровня САД через 12 недель наблюдения у больных умеренной АГ.

фekt у пациентов, получавших лозартан и эналаприл достоверно различался ($p < 0,026$) и был более выражен на фоне терапии лозартаном. Для данной модели значение критериальной статистики $F(3,144) = 3,249$, ($p < 0,024$).

Доля больных умеренной АГ, достигших целевого уровня по САД через 12 недель лечения в группе I составила 96% (24 из 25 больных), тогда как в группе II (сравнения) этот показатель был достоверно ниже и составил 72% (18 из 25 больных); OR для достигших целевого уровня по САД составило 9, ДИ – 0,99-87,60; ($p = 0,015$) (рисунок 2).

В подгруппе больных тяжелой АГ ($n = 5$) на фоне комбинированной терапии отмечен частичный антигипертензивный эффект: снижение АД на 10% от исходного, но не до целевого уровня.

Анализ результатов ЭКГ в динамике на фоне лечения выполнен у 33 пациентов. Исходно критерии ГЛЖ (показатель Соколова-Лайона и/или корнельский показатель) присутствовали у 10 (30,3%) больных. Показатель Соколова-Лайона превышал нормальные значения у 4 (12,1%) больных, а корнельский показатель – у 8 (24,2%). На фоне лечения у 2 больных (один из них из группы I, второй – из группы II) вольтажные параметры ЭКГ вернулись к нормальным значениям. Изменений в конечной части желудочкового комплекса, характерных для гипо- или гиперкалиемии, не выявлено. На фоне лечения значения угла α , интервала PQ и ЧСС не претерпевали существенных изменений: среднее значение угла α составило исходно $23^\circ \pm 33^\circ$, через 4 недели лечения – $25^\circ \pm 33^\circ$, в конце наблюдения – $24^\circ \pm 32^\circ$. Интервал PQ у всех больных в течение всего периода наблюдения сохранялся в пределах нормальных значений и составлял исходно 160 ± 24 мс, через 4 недели 159 ± 22 мс, в конце наблюдения 158 ± 24 мс. ЧСС исходно – 70 ± 14 уд/мин., через 4 не-

дели – 68 ± 12 уд/мин., в конце наблюдения – 70 ± 14 уд/мин.

При анализе биохимических показателей крови на фоне проводимого лечения установлено, что концентрации калия плазмы достоверно не изменялись, составив в I группе до и после лечения $4,90 \pm 0,47$ ммоль/л и $4,97 \pm 0,45$ ммоль/л соответственно, а в группе II – $4,92 \pm 0,51$ ммоль/л и $4,91 \pm 0,38$ ммоль/л соответственно; уровень глюкозы в крови в группе I – $5,20 \pm 0,78$ ммоль/л и $5,29 \pm 1,04$ ммоль/л, во II группе – $5,32 \pm 0,88$ ммоль/л и $5,62 \pm 2,42$ ммоль/л. соответственно.

Обнаружена достоверная положительная динамика содержания мочевой кислоты: в группе I (лозартан) исходно – $333,47 \pm 101,88$ мкмоль/л, после лечения $304,80 \pm 93,28$ мкмоль/л ($p < 0,007$); в группе II (эналаприл) – $350,61 \pm 90,20$ мкмоль/л и $320,47 \pm 90,00$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,02$). Показатели ОХС до и после лечения в группе I – $5,54 \pm 1,11$ ммоль/л и $5,30 \pm 1,48$ ммоль/л ($p = 0,34$), а во II группе – $6,00 \pm 1,10$ ммоль/л и $5,41 \pm 1,52$ ммоль/л ($p = 0,04$). Уровень ТГ в обеих группах достоверно не менялся. Отсутствовали также

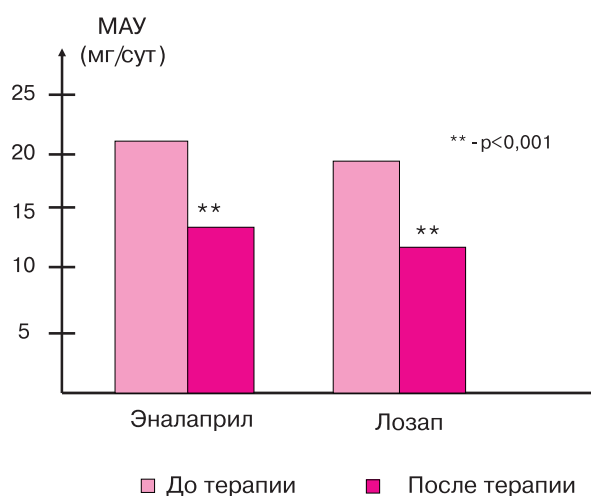


Рис.3 Уровень МАУ исходно и через 12 недель после приема препаратов в зависимости от тактики лечения.

достоверные изменения показателей креатинина, АСТ, АЛТ, СРБ.

При анализе показателей МАУ – раннего маркера поражения почек у больных АГ, исходно она имела место у 17 (28,3%) из 60 больных. В среднем по обеим группам до лечения величина МАУ статистически достоверно не различалась. На фоне лечения выявлена достоверная положительная динамика в показателях МАУ: величина ее исходно и после лечения составила (медиана и квартили): 20,7 (15,5-36,0) и 13,65 (9,4-19,6), $p < 0,05$ в группе I и 19,8 (12,4-35) и 12,25 (7,0-19,3), $p < 0,05$ в группе II, соответственно (рисунок 3).

При оценке переносимости и побочных эффектов в обеих группах установлено, что при лечении лозартаном переносимость препаратов (Лозап и Лозап плюс) была отличная, побочных эффектов не зарегистрировано. В группе пациентов, получавших эналаприл, у трех пациентов возник сухой кашель, однако выраженность его была минимальна и не требовала отмены препарата.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что терапевтическая тактика, основанная на применении лозартана, имеет такую же антигипертензивную эффективность, как и тактика с применением эналаприла. О сопоставимой антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла свидетельствуют результаты других исследований [3,4]. Целевые уровни АД достигнуты в обеих группах через 12 недель терапии у значительной части пациентов: в 76,6% случаев в группе I и в 73,3% случаев в группе II. Монотерапия была эффективна в плане достижения целевого уровня АД только у 36,7% пациентов в группе I и у 33,3% пациентов в группе II, что согласуется с современными представлениями о необходимости применения комбинированной терапии для должного контроля АД у большинства больных АГ.

Следует отметить, что при сравнительной оценке выраженности антигипертензивного эффекта в динамике результаты в обеих группах также были сопоставимы: через 4 недели лечения снижение САД и ДАД не превышало 10%, однако уже через 8 недель лечения АД снизилось на 10-15%.

Важно отметить, что периоды наступления стабильного снижения АД были сопоставимы в обеих группах. Уже через 4 недели лечения в среднем в обеих группах наблюдалось статистически достоверное снижение САД и ДАД; степень снижения АД нарастала к 8-12 неделям терапии. Таким образом, не только выраженность, но и время наступления стабильного антигипертензивного эффекта в группах лозартана и эналаприла существенно не различались.

Наблюдала тенденцию преобладающего влияния терапии Лозапом (группа I) на уровень САД по сравнению с терапией эналаприлом (группа II). Через 12 недель лечения снижение АД достигло 16-19% по САД и 13-14% по ДАД, причем отмеченная ранее тенденция преобладания эффективности лозартана по сравнению с эналаприлом по-прежнему сохранялась.

При оценке эффективности терапии в зависимости от исходной степени тяжести АГ указанная тенденция подтвердилась и приобрела статистическую достоверность при отдельном рассмотрении подгруппы пациентов с умеренной АГ. У большинства больных (83,3%) в данном исследовании наблюдалась умеренная АГ, и проведенный в этой группе анализ свидетельствует о том, что число больных, достигших целевого уровня по САД на фоне терапии Лозапом (группа I) было достоверно выше (96%), чем в группе II на фоне терапии эналаприлом (72%), при этом различия между группами были статистически достоверными, OR составило 9.

Данное наблюдение представляется важным, и значимость его определяется той ролью, которая на сегодняшний день отводится САД. Именно САД рассматривается как более сильная детерминанта по сравнению с ДАД в плане воздействия на органы-мишени у больных АГ [5]. Поэтому выявленная высокая эффективность Лозапа в плане коррекции САД – важный аргумент в пользу выбора оптимальной тактики терапии больных АГ.

Проводимое в настоящем исследовании антигипертензивное лечение ограничивалось 12 неделями, и на протяжении не столь большого срока мало вероятным было ожидать благоприятного влияния на органы-мишени. Однако удалось установить, что по результатам ЭКГ в 12 стандартных отведениях, у 2 пациентов (по одному из обеих групп) отмечена положительная динамика по оценочным критериям ГЛЖ.

Терапия не вызывала неблагоприятные метаболические эффекты, о чем свидетельствуют данные ЭКГ и результаты биохимического исследования крови.

В обеих группах отмечена положительная динамика в содержании мочевой кислоты. Возможно, более длительное лечение могло бы выявить более очевидный эффект терапии лозартаном: показано, что у пациентов с АГ лозартан нейтрализует вызванное тиазидными диуретиками увеличение уровней мочевой кислоты в сыворотке крови [6]. Способность лозартана снижать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови была продемонстрирована у больных АГ, страдающих подагрой [7]. Эти наблюдения заслуживают особого внимания в свете данных о том, что уровень сывороточной мочевой кислоты коррелирует с развитием нефроангиосклероза [8], а также является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых причин [9].

В проведенном исследовании оценивалось влияние терапии лозартаном и эналаприлом на уровень МАУ. Определению МАУ и возможности ее медикаментозной коррекции у больных АГ в настоящее время уделяется большое внимание: этот показатель является маркером поражения почек не только у больных АГ, страдающих СД, но и при гипертонической недиабетической нефропатии. МАУ рассматривают как предиктор развития ССО у больных АГ [10]. В исследованной группе пациентов исходно не наблюдалось значительного повышения уровня МАУ, но, тем не менее, через 3 месяца

терапии в обеих группах отмечена положительная динамика — статистически достоверное снижение МАУ.

Длительность выполненного исследования не превышала 3 месяцев, и на протяжении такого непродолжительного времени недостаточно обоснованно говорить об органопротективной эффективности предложенных схем лечения. Вместе с тем литературные источники убедительно свидетельствуют не только о высокой антигипертензивной эффективности, но и возможности обеспечения органопротекции при длительной терапии БАР и ИАПФ [5].

По данным настоящего исследования препараты Лозап и Лозап плюс продемонстрировали отличную переносимость, меньшее число побочных эффектов по сравнению с эналаприлом.

Сочетание лозартана с гидрохлортиазидом в препарате Лозап плюс не оказывало негативного влияния на уровень калия плазмы крови, а фиксированная комбинация этих двух лекарственных средств положительно воспринималась пациентами, что улучшало приверженность лечению.

Таким образом, применение препаратов Лозап и Лозап плюс в клинической практике способствует достижению целевых уровней АД не только у больных мягкой, но и умеренной АГ и, что особенно важно, позволяет обеспечить должный контроль величины САД у большинства больных АГ и тем самым улучшает прогноз в плане профилактики ССО при длительном их назначении.

Литература

1. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
2. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on the left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855-64.
3. Uribe Flores JD, Hernandez Jacome M, Guevara Donde J, Segura X. Losartan versus enalapril in the reduction of left ventricular hypertrophy secondary to systemic arterial hypertension. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74(3): 192-9.
4. De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16(2): 133-40.
5. Papademetriou V, Devereux RB, Narayan P, et al. Similar effects of isolated systolic hypertension on left ventricular geometry and function: the LIFE study. *Am J Hypertens* 2001; 14(8 Pt 1): 768-74.
6. Soffer BA, Wright JT, Pratt H, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112-7.
7. Wurster G, Gerster JC, Chiolerio A, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19: 1855-60.
8. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-21.
9. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic followup study, 1971-1992. *JAMA* 2000; 283: 2404-10.
10. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-33.

Поступила 12/01-2007

Эффективность применения комбинации трандолаприла и верапамила SR у больных артериальной гипертензией

Н.М. Чихладзе, Х.Ф. Самедова, Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова, И.П. Колос, Г.Н. Литонова, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Trandolapril and verapamil SR combination effectiveness in arterial hypertension patients

N.M. Chikhladze, Kh.F. Samedova, E.V. Blinova, T.A. Sakhnova, I.P. Kolos, G.N. Litonova, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинированной терапии трандолаприлом и верапамилом SR (препарат Тарка) на артериальное давление (АД) и показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных гипертонической болезнью (ГБ) и нефрогенной формой артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 20 больных мягкой и умеренной АГ; 16 завершили исследование. У 9 пациентов диагностирована ГБ, у 7 – вторичная АГ на фоне хронического пиелонефрита. Исходно и через 8 недель лечения измерялось клиническое АД, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), исследовались ряд векторкардиографических и декартографических параметров, определяли активность ренина (АРП) и концентрацию альдостерона, содержание калия в плазме крови, оценивали величину микроальбуминурии (МАУ).

Результаты. Целевые уровни систолического АД (САД) < 140 мм рт.ст. достигнуты в 93,7% случаев, а диастолического АД (ДАД) < 90 мм рт.ст. – в 62,5%, в целом АД снизилось до целевого уровня в 62,5% случаев. По данным СМАД отмечена положительная динамика САД и ДАД за 24 часа, днем и ночью. В среднем по группе достоверно снизилась МАУ с $27,6 \pm 23,9$ мг/сут. до $17,2 \pm 14,5$ мг/сут. Отмечена положительная динамика в состоянии РААС: число больных с исходной супрессией АРП сократилось в 2 раза.

Заключение. Продемонстрирована антигипертензивная эффективность препарата Тарка у больных мягкой и умеренной АГ; она в равной степени выражена у больных ГБ и симптоматической АГ. Положительная динамика в показателях МАУ свидетельствует о нефропротективном эффекте Тарка.

Ключевые слова: комбинация трандолаприла с верапамилом SR (Тарка), артериальная гипертензия, микроальбуминурия.

Aim. To study the effects of fixed-dose combined trandolapril and verapamil SR (Tarka) therapy on blood pressure (BP) and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) patients with in essential arterial hypertension (EAH) and renal AH.

Material and methods. The study included 20 patients with mild to moderate AH; 16 completed the study. EAH was diagnosed in 9 participants, secondary AH and chronic pyelonephritis – in 7. At baseline and 8 weeks later, office BP measurement, 24-hour BP monitoring (BPM), vectorcardiography and decartography parameters, renin activity (RA), aldosterone, potassium, microalbuminuria (MAU) level measurement were performed.

Results. Target systolic BP (SBP) levels, <140 mm Hg, were achieved in 93,7%, and target diastolic BP (DBP) levels, <90 mm Hg – in 62,5% of the cases. Total target BP level achievement rate was 62,5%. According to 24-hour BPM data, positive day- and nighttime SBP and DBP dynamics was observed. Mean MAU reduced significantly, from $27,6 \pm 23,9$ mg/d to $17,2 \pm 14,5$ mg/d. RASS status improved, as the number of patients with initially decreased RA halved.

Conclusion. Antihypertensive effectiveness was demonstrated for Tarka medication in patients with mild to moderate AH. Its effectiveness was similar in participants with EAH and renal AH. Positive MAU dynamics confirms Tarka nephroprotective action.

Key words: Trandolapril and verapamil SR combination (Tarka), arterial hypertension, microalbuminuria.

В современных отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) обосновано преимущество рациональной комбинированной терапии, воздействующей на разные звенья патогенеза этого заболевания.

Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагониста кальция (АК) относится к числу наиболее рациональных. Среди лекарственных сочетаний из этих двух классов особого внимания заслуживает комбинация ИАПФ трандолаприла, обладающего длительным (до 48 часов) антигипертензивным действием и ретардной формы недигидропиридинового АК — верапамила SR. Высокая эффективность и безопасность обоих препаратов и их комбинации продемонстрированы в многочисленных исследованиях, в т.ч. у пациентов из групп высокого сердечно-сосудистого риска [1]. Показано, что их комбинированное применение оказывает более выраженный антигипертензивный эффект, чем каждый в отдельности в виде монотерапии [2, 3]. Фиксированная комбинация 2 мг трандолаприла и 180 мг верапамила SR входит в состав препарата Тарка (ЭББОТ Лабораториз, США). Комбинированный препарат Тарка оказывает влияние на основные патогенетические механизмы АГ: верапамил SR ограничивает стимулирующее влияние симпатической нервной системы (СНС) на высвобождение норадреналина, а трандолаприл подавляет эффекты мощного вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II).

Оба компонента, входящие в состав препарата Тарка, обладают важным для современного антигипертензивного препарата свойством — высоким показателем отношения конечного артериального давления (АД), измеренного через 24 часа после приема препарата, к максимальному (пиковому) его снижению (КЭ/ПЭ). Для профилактики развития поражений органов-мишеней (ПОМ) этот показатель должен быть > 50%. Соотношение КЭ/ПЭ для верапамила SR составляет 82%, а для трандолаприла — в среднем 84%. В связи с этим при приеме один раз в

день препарат Тарка обеспечивает равномерное снижение АД на протяжении суток, а при длительном применении оказывает кардиопротективное и нефропротективное действия, продемонстрированные у больных АГ с диабетической и недиабетической нефропатией [4-6].

Можно предположить, что эффективность данной комбинации во многом определяется функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): верапамил как АК более эффективен у больных АГ, протекающей с низкой активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а ИАПФ трандолаприл более успешно контролирует АГ у больных с активацией РАС [3]. Представляет интерес анализ антигипертензивной эффективности препарата Тарка с учетом функционального состояния РААС у исследуемых больных.

Целью исследования было изучение влияния фиксированной комбинированной терапии на протяжении 8 недель трандолаприлом и верапамилем SR (Тарка) на АД и показатели РААС у больных гипертонической болезнью (ГБ) и нефрогенной формой АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 20 больных (11 мужчин и 9 женщин) с мягкой и умеренной АГ в возрасте 23-63 лет.

Критериями исключения больных из исследования были: указания в анамнезе на непереносимость компонентов препарата Тарка; перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения давностью < 6 месяцев; нарушения ритма сердца и проводимости; наличие ишемической болезни сердца (ИБС) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, хронической сердечной недостаточности, почечной и печеночной недостаточности. В исследовании не участвовали также пациенты, имеющие противопоказания к назначению ИАПФ или верапамила.

До включения в исследование 11 больных постоянно принимали антигипертензивные препараты, 9 больных лечились нерегулярно.

После отмены проводимой ранее антигипертензивной терапии и контрольного периода длительностью 10-14 дней больным назначали препарат Тарка — однократно в утренние часы (9-00) в течение 8 недель.

Эффективность терапии оценивали по данным клинического измерения АД методом Н.С. Короткова в положении сидя: исходно — до начала лечения и далее через 4 и 8 недель, а также методом суточного мониторирования АД (СМАД) исходно и через 8 недель лечения.

Критериями эффективности, по данным клинического АД, было достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст.

Для СМАД использовали неинвазивные портативные аппараты «Sparcelabs 90207» (США). Производились автоматическое измерение и сохранение в памяти величин АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на протяжении 24 часов с интервалом 30 мин днем (с 8-00 до 22-00) и 60 мин ночью (22-00 до 8-00). Определяли средние величины АД: систолического (САД) и диастолического (ДАД) за указанные периоды времени, а также индексы времени (ИВ) и вариабельность (Вар) в дневное и ночное время; также оценивали степень ночного снижения АД — систолического (СНС САД) и диастолического (СНС ДАД).

Исходно и через 8 недель терапии регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях; в эти же сроки исследовали содержание в плазме крови калия, натрия, параметры РААС — концентрацию альдостерона (КАП) и активность ренина (АРП) в плазме, а также микроальбуминурию (МАУ).

По данным ЭКГ анализировались критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): критерий Соколова-Лайона $R_{V5} + S_{V1} > 3,5 \text{ мВ}$ и корнельский показатель $R_{AVL} + S_{V3}$ (показатели > 2,8 мВ у мужчин и > 2,0 мВ у женщин).

У всех обследованных лиц при помощи кардиорегистратора фирмы ATES MEDICA Device (Италия) были получены и введены в компьютер ортогональные ЭКГ (система отведений Макфи-Парунгао). Вычислялся ряд векторкардиографических и декартографических параметров: суммарный показатель $R_x + S_z$ (мВ), модуль максимального вектора QRS ($MQRS_{xzy}$), интегральный показатель длительности активации (IAD), подробное описание этих параметров было представлено ранее [7].

КАП и АРП оценивали методом радиоиммунного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы «Immunotek» (Чехия). МАУ определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Экспресс плюс».

При статистической обработке результатов исследования использовали статистические программы GraphPad InStat. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm s$). Для оценки различий между двумя независимыми выборками применяли непарный непараметрический метод Манна-Уитни, для оценки изменений параметров на фоне лечения — парный непараметрический метод Вилкоксона. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $47 \pm 13,8$ лет, уровень САД, по данным ручного измерения, в среднем по группе — 156 ± 10 мм рт.ст., ДАД — 100 ± 6 мм

рт.ст. У 3 больных имела место мягкая, а у 13 — умеренная АГ. Средняя длительность анамнеза АГ $14,3 \pm 7,8$ лет. Четверо из 20 больных выбыли из исследования на 2 неделе лечения в связи с возникновением сухого кашля на фоне терапии. Таким образом, исследование завершили 16 больных. Через 8 недель лечения отмечено достоверное снижение АД: САД — до 132 ± 7 мм рт.ст. ($p < 0,0001$), ДАД — до 84 ± 6 мм рт.ст. ($p < 0,0001$).

Целевой уровень САД (< 140 мм рт.ст.) достигнут у 15 из 16 (93,7%) больных, а ДАД (< 90 мм рт.ст.) — у 10 из 16 (62,5%).

По результатам СМАД исходно, до лечения, у всех пациентов выявлены повышенные уровни САД и ДАД за 24 часа. Через 8 недель лечения отмечена достоверная положительная динамика показателей САД и ДАД за 24 часа, а также за дневные и ночные часы (рисунок 1). При индивидуальном анализе показателей АД после лечения в дневное и ночное время установлено, что в дневные часы АД не достигло нормальных величин по САД только у 1 пациента, по ДАД — у 2; в ночные часы: по САД — у 1 пациента, по ДАД — у того же 1 пациента.

У большинства больных на фоне лечения нормализовались показатели нагрузки давлением — ИВ гипертензии, особенно значения ДАД в ночное время: только у одного пациента этот показатель несколько превышал нормальные величины.

Выявлено достоверное улучшение Вар САД и, особенно, ДАД. Положительная динамика наблюдалась и в показателях суточного ритма АД: СНС САД, исходно нарушенная у 6 больных, во всех случаях нормализовалась, а СНС ДАД только у 1 пациента была недостаточной, т.е. не достигла 10%. Проведен анализ изменения показателей АД в динамике на фоне терапии в зависимости от исходных параметров: возраста пациентов, ДАД, исходного состояния РААС, однако достоверная корреляционная зависимость между этими показателями отсутствовала.

При анализе ЭКГ установлено, что достоверного изменения ЧСС (исходно — 73 ± 12 уд/мин., через 8 недель — 70 ± 8 уд/мин.) и замедления предсердно-желудочковой проводимости на фоне терапии не отмечалось. Исходно критерий Соколова-Лайона и корнельский показатель превышали нормальные значения у

Таблица 1

Показатели РААС, калия, натрия в плазме крови, МАУ и их изменения в динамике на фоне терапии препаратом Тарка

Показатели	исходно	8 недель терапии
КАП (покой), пг/мл	61±48	57±36
КАП (ФН), пг/мл	103±67	97±67
АРП (покой), нг/мл/ч	0,4±0,3	1,0±0,9*
АРП (ФН), нг/мл/ч	1,0±1,0	2,3±2,2**
Калий, ммоль/л	4,6±0,5	4,8±0,5
Натрий, ммоль/л	144±4	143±3,4
МАУ, мг/сут.	27,6±23,9	17,2±14,5**

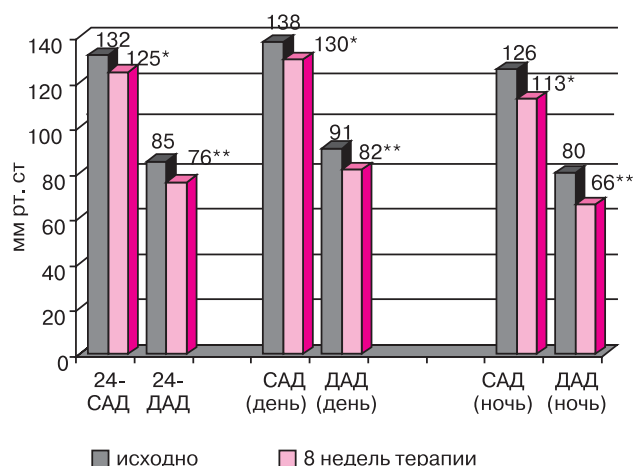
Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями;
** - $p < 0,01$ в сравнении с исходными значениями.

1 больного; показатели ортогональной ЭКГ — у 9 больных. Чаще всего встречалось увеличение $MQRS_{XZY}$ — у 6 (43%) больных и IAD_I — у 4 (29%). При сопоставлении показателей ортогональной ЭКГ с показателями СМАД было обнаружено, что больных с ЭКГ признаками ГЛЖ отличали более высокие значения Вар САД в ночное время: $13 \pm 0,9$ мм рт.ст. по сравнению с $7 \pm 2,1$ мм рт.ст. у больных с нормальной ортогональной ЭКГ ($p < 0,05$). При корреляционном анализе были отмечены прямые корреляционные связи средней силы между Вар ДАД в дневное время и показателем Соколова-Лайона ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

На фоне лечения у больных с признаками ГЛЖ достоверно уменьшался показатель Соколова-Лайона с $2,8 \pm 0,2$ мВ до $2,6 \pm 0,2$ мВ ($p < 0,05$). При корреляционном анализе были выявлены прямые корреляционные связи средней силы между динамикой изменения на фоне лечения ИВ САД в дневное время и IAD_I ($r = 0,7$; $p < 0,05$), а также динамикой изменения Вар САД в ночное время и $R_X + S_Z$ ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

Исходно калий и натрий плазмы у всех пациентов были в пределах нормальных величин и достоверно не менялись в процессе лечения (таблица 1).

При исследовании параметров РААС до начала лечения обнаружено, что у большинства больных имела место супрессия АРП, тогда как КАП, за одним исключением, была в пределах нормальных величин с адекватной реакцией на физическую нагрузку (ФН) ходьбой. На фоне лечения КАП в условиях покоя имела тенденцию к снижению и адекватно возрастала под влиянием ФН, тогда как АРП достоверно возросла, оставаясь в пределах нормы (таблица 1).



Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями;
** - $p < 0,01$ в сравнении с исходными значениями.

Рис. 1 Показатели суточного профиля АД на фоне терапии препаратом Тарка.

Исследование МАУ позволило выявить достоверное снижение этого показателя на фоне проведенной терапии с $27,6 \pm 23,9$ мг/сут. до $17,2 \pm 14,5$ мг/сут. ($p < 0,05$). Установлена достоверная обратная корреляционная зависимость между степенью снижения САД в дневное время и исходной величиной МАУ ($r = -0,66$; $p < 0,001$).

Проведен также анализ эффективности проводимой терапии в зависимости от этиологии АГ: у 9 больных был установлен диагноз гипертонической болезни (ГБ) — группа I, а у остальных 7 — группа II, данные анамнеза, мочевой синдром, ультразвуковое исследование (УЗИ) и скинтиграфия почек свидетельствовали о хроническом пиелонефрите вне фазы обострения, азотовыделительная функция почек у этих пациентов была в пределах нормы; АГ в этих случаях расценивалась как вторичная — симптоматическая АГ на фоне хронического пиелонефрита.

До лечения обе группы достоверно не различались по возрасту, длительности анамнеза АГ, уровню АД по данным ручного измерения, который составил $152 \pm 8,5/98 \pm 4,1$ мм рт.ст. в группе I и $161 \pm 7,8/103 \pm 7,0$ мм рт.ст. в группе II. Однако показатели СМАД свидетельствовали о достоверно более высоком уровне среднесуточного ДАД, а также ИВ САД и ДАД в дневное время у больных с вторичной АГ по сравнению с группой ГБ (таблица 2).

На фоне терапии препаратом Тарка, по данным ручного измерения, целевой уровень САД был достигнут у всех больных ГБ (группа I) и у 7 из 8 больных с симптоматической АГ (группа II), а по ДАД — у 7 из 8 больных в группе I и у 3

Таблица 2

Показатели ИВ САД и ДАД до и после лечения препаратом Тарка у больных ГБ и симптоматической АГ

Показатели	исходно		8 недель терапии	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
ИВСАД (день), %	22±12,4	42±16,2*	7±5,0	17±15,8
ИВДАД (день), %	23±16,6	58±16,3**	10±8,8	20±8,8*
ИВСАД (ночь), %	38±35,8	42±32,6	19±19,0	17±12,8
ИВДАД (ночь), %	28±34,8	47±36,6	9±11,0	7±8,4

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверность различий между группами; ** - $p < 0,01$ достоверность различий между группами.

из 8 пациентов в группе II. Степень снижения АД в группе I составила $22 \pm 10/16 \pm 4,7$ мм рт.ст., а в группе II – $27 \pm 8/17 \pm 8$ мм рт.ст., различия между группами статистически недостоверные. Величина АД после лечения составила $130 \pm 6,2/82 \pm 5,3$ мм рт.ст. в группе I и $134 \pm 5,6/86 \pm 4,9$ мм рт.ст. в группе II.

Показатели МАУ проанализированы в динамике у 7 больных из группы I и у 7 больных из группы II. Исходно МАУ имела место у 3 из 7 больных в группе II и снизилась у 2 из них, но не до нормальных показателей. В группе больных ГБ только у 1 больного отмечалось незначительное повышение этого показателя, после лечения у всех больных в этой группе МАУ отсутствовала.

При сопоставлении параметров СМАД в динамике степень снижения АД за 24 часа, за дневные и ночные часы достоверно между группами также не различалась. При анализе показателей ИВ обнаружено достоверно более выраженное снижение ИВ ДАД в дневные часы во II группе больных.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что терапия фиксированной комбинацией трандолаприла и верапамила SR в форме препарата Тарка к концу 8 недели лечения больных мягкой и умеренной АГ эффективно снижает среднесуточные показатели САД и ДАД, существенно улучшает ИВ – процент времени, когда АД выходило за пределы нормы в дневные и ночные часы, нормализует суточный ритм АД.

Особого внимания заслуживают полученные результаты по анализу ВарАД. ВарАД рассматривают как предиктор ПОМ [8], повышенная Вар САД в ночные часы ассоциируется с достоверным увеличением частоты смертельных исходов [9], а также считается фактором риска (ФР) развития нарушения мозгового кровообращения (НМК) [10]. При оценке по-

ражения миокарда у больных АГ обычно анализируются показатели ЭКГ в 12 стандартных отведениях или данные эхокардиографии (ЭхоКГ). В настоящем исследовании, помимо указанных критериев (Соколова-Лайона, корнельский показатель), были проанализированы параметры ортогональной ЭКГ, которые, по сравнению с упомянутыми выше, считаются более чувствительными критериями ГЛЖ [11].

Согласно результатам исследования исходно наблюдалась достоверная корреляционная связь между Вар ДАД в ночное время и показателем Соколова-Лайона. После 8-недельной терапии препаратом Тарка отмечены достоверные прямые корреляционные связи между степенью изменения в динамике ИВ САД в дневное время и IADI ($r=0,7$; $p < 0,05$), а также степенью изменения в динамике Вар САД в ночное время и суммарным показателем $R_x + S_z$ ($r=0,7$; $p < 0,05$). Подобный анализ с оценкой показателей ортогональной ЭКГ до настоящего времени не проводился и является перспективным в определении прогноза заболевания.

В исследовании изучено влияние проведенной терапии на функциональное состояние РААС. Как известно, рациональный подход к медикаментозному лечению АГ направлен на подавление активности этой системы. Терапия ИАПФ может способствовать повышению АРП, тогда как секреция альдостерона существенно не изменяется или несколько снижается. Лечение верапамилом также может стимулировать АРП, влияние на возрастание секреции альдостерона выражено незначительно и не ведет к развитию вторичного альдостеронизма [12,13].

При оценке функционального состояния РААС исходно, до лечения на фоне стимулирующего воздействия теста ФН часовой ходьбы установлено, что у большинства пациентов (64%) имела место низкорениновая АГ, тогда как на фоне лечения прослеживалась положительная динамика: менее выраженная супрес-

сия АРП и формирование норморениновой АГ у 78,4% больных. Таким образом, число больных с супрессией АРП сократилось в 2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии препарата Тарка на профиль РААС у больных с низкорениновой формой АГ.

В задачи настоящей работы входила оценка в динамике величин МАУ на фоне проводимой терапии. Установлено, что МАУ повышает не только риск возникновения поражений почек, но и возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что наблюдается даже при отсутствии других ФР [14,15]. Значимость МАУ как маркера ССО определяется тем, что при АГ, не связанной с сахарным диабетом (СД), она всегда отражает выраженность системной эндотелиальной дисфункции и считается одним из основных показателей кардиоренальных взаимосвязей [16]. Наиболее успешный контроль уровня МАУ достигается на фоне лечения препаратами, устраняющими неблагоприятные почечные эффекты РАС. В исследованиях, основанных на применении комбинированной терапии трандолаприлом/верапамилем SR, установлено корректирующие влияния данной комбинации на величину МАУ [4].

В исследовании на фоне 8-недельной терапии препаратом Тарка наблюдалось достоверное снижение величин МАУ, что является дополнительным доводом в пользу нефропротективной эффективности данного препарата.

Установлена обратная зависимость между степенью снижения САД в дневное время и исходной величиной МАУ. Это наблюдение представляет несомненный практический интерес, однако требует уточнения на большем количестве пациентов.

При оценке эффективности применения препарата Тарка при АГ лечение проводилось не только у пациентов с ГБ, но и у больных симптоматической АГ на фоне хронического

пиелонефрита. Следует отметить, что степень снижения АД достоверно не различалась в зависимости от этиологии АГ. Примечательно, что в группе больных с симптоматической АГ по сравнению с группой ГБ, отмечено даже достоверно более выраженное снижение ИВ ДАД в дневные часы. Немногочисленные исследования по применению верапамила SR у больных АГ при паренхиматозных заболеваниях почек свидетельствуют о благоприятном влиянии препарата на АД [17]. Тем более обоснована комбинация верапамила с ИАПФ трандолаприлом с учетом его нефропротективной эффективности. В клинических исследованиях показано, что комбинация ИАПФ трандолаприла с недигидропиридиновым АК верапамилем снижает не только АД, но и протеинурию в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности [18].

В исследовании МАУ чаще наблюдалась у больных с симптоматической АГ, чем при ГБ. На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика МАУ в обеих группах больных АГ, что подтверждает способность препарата Тарка обеспечивать нефропротекцию.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об эффективности контроля АД на фоне приема препарата Тарка у больных мягкой и умеренной АГ. Антигипертензивный эффект препарата был в равной мере выражен не только у больных ГБ, но и при симптоматической АГ у пациентов с хроническим пиелонефритом. Отмечено достоверное снижение величин МАУ на фоне проводимой 8-недельной терапии, что свидетельствует о нефропротективной эффективности комбинации трандолаприла и верапамила SR.

Терапия препаратом Тарка оказывает благоприятное влияние на профиль РААС, особенно у больных с низкорениновой формой АГ, что обосновывает возможность назначения данного препарата разным категориям больных АГ.

Литература

1. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil CP-Trandolapril Study. *Hypertension* 2004; 44: 637-42.
2. Messerli F, Frishman WH, Elliot WJ. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. *Trandolapril Study Group. Am J Hypertens* 1998; 11(3 Pt 1): 322-7.
3. Karlberg BE, Andrup M, Oden A. Efficacy and safety of a new long-acting drug combination, trandolapril/verapamil as compared to monotherapy in primary hypertension. *Swedish TARKA trialists. Blood Press* 2000; 9(2-3): 140-5.
4. Fernandez R, Puig JG, Rodriguez-Perez JC, et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 849-56.
5. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2004; 351: 1941-51.
6. The PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002; 20: 729-37.
7. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Сергакова Л.М. и др. Новые подходы к диагностике гипертрофии левого желудочка методом дипольной электрокардиографии. *Тер архив* 2005; 4: 8-10.
8. Flattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11(10): 1133-7.
9. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertens* 2000; 36: 901-6.
10. Pringle E, Phillips C, Thijs L, et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003; 21(12): 2251-7.
11. Самедова Х.Ф., Чихладзе Н.М., Блинова Е.В. и др. Оценка функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне гиперальдостеронизма с использованием ортогональной электрокардиографии. *Кардиоваск тер профил* 2006; 2: 15-9.
12. Buckley JW, Hedner T, Masotto C, et al. Comparative effects of verapamil and volume overload on atrial natriuretic factors and the renin-angiotensin aldosterone-vasopressin system. *J Clin Pharmacol* 1992; 32(12): 1120-7.
13. Zacharieva S, Koev D, Matrozov P, et al. Effects of verapamil on renin-angiotensin-aldosterone system, urinary 6-keto prostaglandin F1 alpha and aldosterone response to metoclopramide in normal man. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1989; 15(4): 31-6.
14. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-33.
15. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445-59.
16. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестн РАМН* 2003; 11: 50-5.
17. Eiskjaer H, Pedersen EB, Rasmussen LM, Jespersen B. Verapamil sustained-release in renal parenchymal hypertension: effect on blood pressure, kidney function, angiotensin II, aldosterone, arginine vasopressin, atrial natriuretic peptide and lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl 4): S17-22.
18. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54(4): 1283-9.

Поступила 26/01-2007

Скорость распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертонией

О.А.Назарова, Ф.Ю. Фомин, О.М. Масленникова, Е.А. Шутемова, А.М. Березина, О.А. Васильева, М.В. Келеш

Ивановская государственная медицинская академия Росздрава на базе ГУЗ «Кардиологический диспансер». Иваново, Россия

Pulse wave velocity in arterial hypertension patients

O.A. Nazarova, F.Yu. Fomin, O.M. Maslennikova, E.A. Shutemova, A.M. Berezina, O.A. Vasilyeva, M.V. Kelesh

Ivanovo State Medical Academy, Cardiology Dispanser. Ivanovo, Russia

Цель. Установить частоту нарушений скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у больных артериальной гипертонией (АГ), уточнить зависимость СРПВ от характеристик гипертензионного состояния, степени выраженности структурных поражений миокарда и особенностей вегетативного обеспечения.

Материал и методы. Обследованы 132 больных АГ I-II степеней, 66 мужчин и 66 женщин, средний возраст — $46,9 \pm 7,2$ года. Всем больным измеряли СРПВ, анализировали вариабельность сердечного ритма (ВСР), проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию.

Результаты. СРПВ по сосудам эластического типа (Сэ) оказалась повышенной у 41,7% больных, по сосудам мышечного типа (См) — у 58,3%. СРПВ связана с возрастом, длительностью АГ, частотой сердечных сокращений и рядом параметров СМАД. В частности, Сэ коррелировала с «нагрузкой систолическим АД», а См — с «нагрузкой диастолическим АД» в ночное время. СРПВ была тесно связана с относительной толщиной стенок левого желудочка (ЛЖ), индексом массы миокарда ЛЖ. Сопоставление СРПВ и ВСР выявили связь Сэ с реактивностью симпатического, а См — парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Заключение. Повышение СРПВ сопряжено с высокой вероятностью обнаружения признаков ремоделирования ЛЖ. Полученные данные позволяют рекомендовать исследование СРПВ для совершенствования диагностики поражения органов-мишеней у больных АГ в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: артериальная гипертония, скорость распространения пульсовой волны, методы диагностики.

Aim. To study pulse wave velocity (PWV) disturbance prevalence in arterial hypertension (AH) patients, to compare PVW to AH, myocardial structure, and autonomous nervous system parameters.

Material and methods. The study included 132 Stage I-II AH patients, 66 men and 66 women; mean age $46,9 \pm 7,2$ years. In all participants, PWV, heart rate variability (HRV) were measured, 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and echocardiography were performed.

Results. PWV for elastic and muscular type vessels (V_e , V_m) was increased in 41,7% and 58.3% of the patients, respectively. PWV correlated with age, AH duration, HR and some 24-hour BPM parameters. In particular, V_e correlated with systolic BP load, and V_m - with diastolic BP load in nighttime. PVW was associated with relative left ventricular (LV) wall thickness, LV myocardial mass index. V_e and V_m were linked to sympathetic and parasympathetic reactivity, respectively.

Conclusion. PWV increase correlated with LV remodeling signs. PVW assessment could be recommended for better ambulatory diagnostics of target organ damage in AH patients.

Key words: Arterial hypertension, pulse wave velocity, diagnostic methods.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (4932) 32-51-48,

Факс: (4932) 32-51-81

E-mail: oanazarova@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, осуществляя свое влияние, прежде всего, через поражение сердца и сосудов. Интегральная оценка изменений сосудов может быть дана на основании изучения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [1,2]. Известно, что повышение СРПВ связано с возрастом человека [3], а также отражает наличие сосудистой патологии [4,5]. Продemonстрировано прогностическое значение повышения СРПВ у пациентов с АГ [6,7].

Отсутствуют данные о частоте нарушений СРПВ у больных АГ. В клинической практике важно исследовать частоту повышения СРПВ у больных АГ среднего возраста. У этой группы пациентов оценка сосудистого ремоделирования необходима для диагностики поражений сердечно-сосудистой системы и дифференцированного подхода к выбору медикаментозной терапии.

Отсутствует достаточная информация о связи СРПВ с клинической симптоматикой АГ, степенью выраженности ремоделирования сердца и особенностями вегетативного обеспечения у больных АГ.

Целью настоящего исследования было изучение частоты нарушений СРПВ у больных АГ, зависимости их от особенностей гипертонического состояния, степени выраженности структурных изменений миокарда и вегетативного обеспечения.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иваново. В исследование были включены 132 пациента с АГ, 66 женщин и 66 мужчин, в возрасте 30-60 лет (средний возраст — $46,9 \pm 7,2$). Пациенты имели повышение артериального давления (АД) I-II степеней (ст.), у них отсутствовали ассоциированные заболевания — ишемическая болезнь сердца, атеросклероз с клиническими проявлениями, сахарный диабет и др. Контрольная группа состояла из 124 практически здоровых людей, 54 женщины и 70 мужчин, средний возраст — $45,7 \pm 6,9$ года. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу, основным факторам риска (ФР) сердечно-сосудистым осложнениям (ССО).

Для оценки параметров суточного профиля (СП) АД проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате МДП-НС-01 («ДМС—передовые технологии», Россия) по общепринятой методике.

Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка (ЛЖ) исследовались методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «LOGIQ-500» («General Electric», США). Стандартными методами оце-

нивали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), типы геометрии и диастолическую функцию ЛЖ.

Для оценки состояния эластических свойств сосудов измерялась СРПВ с помощью сфигмографической приставки аппаратно-программного комплекса «Полиспектр-12» (ООО «Нейрософт», г.Иваново). Для записи сфигмограмм применялись пьезоэлектрические датчики. Для определения СРПВ по сосудам мышечного типа (См) производилась синхронная запись сфигмограмм сонной и лучевой артерий (каротидно-радиальный сегмент), для СРПВ по сосудам эластического типа (Сэ) — сонной и бедренной артерий (каротидно-фemorальный сегмент). СРПВ по Сэ и См рассчитывалась как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения ПВ на соответствующем сегменте. Учитывалось соотношение См/Сэ.

Состояние нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы оценивали методом спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВРС) на комплексе «Полиспектр-12» (ООО «Нейрософт», г.Иваново). Обследование проводили в стандартных условиях, оценивали 5-минутные ритмограммы, зарегистрированные в покое и после активной ортостатической пробы (АОП). Симпато-парасимпатический баланс анализировали по отношению мощности низко- и высокочастотных колебаний (LF/HF). Показатель симпатической реактивности (ПСР) определяли по приросту соотношения LF/HF при АОП. Парасимпатическая реактивность оценивалась по коэффициенту 30/15, рассчитываемому как соотношение длительности максимального и минимального RR интервалов при АОП.

При статистической обработке результатов использовали пакет программ Statistica 6.0. В случае нормального распределения данные представлены в форме среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), для признаков с распределением, отличным от нормального, — в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25%-75%). Достоверность различий между группами по количественным признакам устанавливали при помощи t-критерия Стьюдента в случае нормального; распределения; критерия Вилкоксона-Манна-Уитни в случае распределений, отличных от нормального; по качественным признакам — с использованием критерия Фишера. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми параметрами использовали метод ранговой корреляции Пирсона и однофакторный дисперсионный анализ. За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных АГ представлена в таблице 1.

У больных АГ, включенных в исследование, среднее значение СРПВ по Сэ составляло $7,98 \pm 1,34$ м/с, по См — $9,32 \pm 1,52$ м/с. Средние значения СРПВ по Сэ, См и отношения См/Сэ у пациентов с АГ оказались выше по сравнению с контрольной группой (таблица 2). В целом по группе СРПВ по Сэ оказалась повышенной у 41,7% больных АГ, по См — у 58,3%.

У больных АГ не было выявлено различий показателей СРПВ в зависимости от пола, факта курения, отягощенной наследственности по АГ, массы тела (МТ), содержания холестерина (ХС).

По результатам корреляционного анализа, показатель СРПВ по Сэ был связан с возрастом пациента ($r=0,26$, $p<0,01$), длительностью анамнеза АГ ($r=0,35$, $p<0,01$), показателями гемодинамики в момент регистрации СРПВ: частотой сердечных сокращений (ЧСС) – $r=0,28$ ($p<0,01$), величиной систолического АД (САД) – $r=0,35$ ($p<0,01$), пульсового АД (ПАД) – $r=0,37$ ($p<0,01$) и среднединамического АД – $r=0,24$ ($p<0,01$). Взаимосвязи с индексом МТ, диастолическим АД (ДАД) и уровнем ХС сыворотки оказались недостоверными. СРПВ по См была взаимосвязанна с текущими показателями гемодинамики: САД ($r=0,26$; $p<0,01$), ДАД ($r=0,24$; $p<0,01$), ПАД ($r=0,18$; $p<0,01$) и среднединамическим АД ($r=0,25$; $p<0,01$). Связи СРПВ по См с возрастом, длительностью анамнеза АГ, ЧСС и содержанием ХС сыворотки крови отсутствовали. Наблюдаемая взаимосвязь СРПВ по Сэ и См с величиной АД в момент регистрации подтверждает влияние последнего на величину измеренной СРПВ. Однако сила этой взаимосвязи, исходя из величины коэффициента корреляции, оказалась небольшой, что не позволяет говорить об уровне АД как факторе, в основном определяющем СРПВ.

При анализе взаимозависимости показателей СРПВ со степенью АГ не удалось получить отличий по Сэ и См у пациентов с различным уровнем повышения АД по результатам офисного измерения. Одновременно была установлена взаимосвязь СРПВ по Сэ с «нагрузкой САД» по данным СМАД в ночные часы ($r=0,32$; $p<0,01$), а по См – с «нагрузкой ДАД» в ночное время ($r=0,23$; $p<0,01$). Не установлено взаимозависимости СРПВ с нарушениями СП и вариабельностью (Var) АД.

При анализе СРПВ у пациентов с АГ в зависимости от особенностей геометрии миокарда ЛЖ значения по Сэ и См оказались выше в группе больных с наличием концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) (таблица 3). Среднее значение СРПВ по Сэ у пациентов с признаками концентрического ремоделирования и ГЛЖ составило $8,23\pm 1,28$ м/с, без признаков ремоделирования – $7,26\pm 1,15$ м/с ($p<0,05$); по См – $9,27\pm 1,23$ м/с и $8,80\pm 1,70$ м/с

Таблица 1

Клиническая характеристика больных АГ

Параметр	Значение
АГ I ст., n (%)	62 (47,0)
АГ II ст., n (%)	70 (53,0)
САД, мм рт.ст.	$149,0\pm 16,4$
ДАД, мм рт.ст.	$95,0\pm 8,6$
Индекс МТ, кг/м ²	$29,9\pm 5,1$
Индекс МТ >25 кг/м ² , n (%)	98 (74,2)
Длительность АГ, лет	$8,2\pm 6,3$
Курение, n (%)	40 (30,3)
ХС >6,5 ммоль/л, n (%)	52 (39,4)
ХС >5,2 ммоль/л, n (%)	100 (75,8)
ГЛЖ, n (%)	59 (44,7)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n (%)	17 (12,9)
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	65 (49,4)

соответственно ($p<0,05$). При наличии признаков ремоделирования/ГЛЖ СРПВ по Сэ была повышенной у 48,1% больных АГ, а по См – у 63,5%.

Была выявлена достоверная прямая связь СРПВ с данными ЭхоКГ, характеризующими степень и характер ремоделирования ЛЖ. По Сэ она была связана с толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – $r=0,33$ ($p<0,01$), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) – $r=0,28$ ($p<0,01$), относительной толщиной стенок (ОТС) ЛЖ – $r=0,37$ ($p<0,01$); по См – с ТМЖП ($r=0,35$; $p<0,01$), ИММЛЖ ($r=0,38$; $p<0,01$), ОТС ЛЖ ($r=0,29$; $p<0,01$). Полученные результаты косвенно подтверждают однонаправленность и параллелизм процессов ремоделирования сердца и сосудов при АГ.

Различия в показателях СРПВ в зависимости от наличия диастолической дисфункции ЛЖ отсутствовали.

По данным ВСР, общий фон нейрогуморальной регуляции у пациентов с АГ оказался пониженным; мощность спектра составила $1076,0(625,0-1663,0)$ мс². В структуре спектра преобладали колебания очень низкой частоты, отражающие вклад гуморальных и центральных механизмов регуляции. Баланс отделов вегетативной нервной системы (ВНС) был уравновешенным в 46 случаях (48,9%), у 22 пациен-

Таблица 2

Значения СРПВ у больных АГ

Показатель	Контроль, (n=124)	АГ, (n=132)	p
Сэ (м/с)	$7,57\pm 1,32$	$7,98\pm 1,34$	0,007
См (м/с)	$8,36\pm 1,10$	$9,32\pm 1,52$	0,0001
См/Сэ	$1,13\pm 0,21$	$1,19\pm 0,22$	0,015

Таблица 3

СРПВ при различных вариантах ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ

Параметр	Нормальная геометрия ЛЖ	Концентрическое ремоделирование ЛЖ	ГЛЖ	
			эксцентрическая	концентрическая
Сэ (м/с)	7,26±1,15	8,10±1,16	7,80±0,98	8,47±1,59*
См (м/с)	8,80±1,70	9,37±1,14*	8,86±0,83	9,38±1,40*
См/Сэ	1,23±0,23	1,18±0,23	1,15±0,17	1,13±0,18

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ.

тов (23,4%) преобладали парасимпатические и у 26 (27,7%) симпатические влияния. Реактивность парасимпатического отдела ВНС была условно нормальной у 73,5% обследованных, сниженной — у 26,6%. Реактивность симпатического отдела ВНС была снижена в 59,6% случаев, соответствовала норме — в 22,3%, была повышенной — в 18,1%.

При анализе зависимости свойств сосудов от параметров ВСП оказалось, что СРПВ не зависит от фонового состояния ВСП. В то же время СРПВ по Сэ связана с реактивностью симпатического отдела ВНС в ответ на АОП. Самая высокая СРПВ по Сэ (7,93 м/с) регистрировалась у лиц со сниженной реактивностью, самая низкая (7,18 м/с; $p<0,01$) — у пациентов с повышенным ПСР ВНС. Получена отрицательная корреляционная связь СРПВ по Сэ и ПСР ($r=-0,33$; $p<0,01$).

В свою очередь, СРПВ по См была связана с парасимпатической реактивностью ($r=-0,23$; $p<0,01$). Обнаруженные взаимосвязи позволяют говорить о наличии более глубоких измене-

ний нейрогуморальной регуляции у пациентов с изменениями эластических свойств артерий.

Выводы

Повышение СРПВ по Сэ отмечается у 41,7% больных АГ, СРПВ по См — у 58,3%. У больных АГ I-II ст. не выявлено зависимости частоты и выраженности нарушений СРПВ от уровня повышения АД.

У пациентов с АГ СРПВ зависит от «нагрузки АД» (по данным СМАД), от наличия, характера и степени выраженности ремоделирования ЛЖ, особенностей вегетативного обеспечения, в частности реактивности ВНС.

У больных АГ повышение СРПВ, отражающее процесс ремоделирования сосудов, сопряжено с высокой вероятностью определения ЭхоКГ признаков ремоделирования ЛЖ, что свидетельствует о параллельном течении этих процессов и позволяет рекомендовать метод определения СРПВ для совершенствования диагностики поражения органов-мишеней у больных АГ.

Литература

1. Валтернис А.Д. Метод определения скорости распространения пульсовой волны. Рига 1966; 147с.
2. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Ленинград 1974; 428 с.
3. Бисярина В.П., Яковлев В.М., Кукса П.Я. Артериальные сосуды и возраст. Москва 1986; 224 с.
4. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Синицин В.Е. и др. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии. Кардиология 2001; 2: 59-65.
5. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Ж Серд недостат 2005; 6(1): 16-8.
6. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 1999; 33: 1111-7.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37: 1236-41.

Поступила 11/04-2006

Принята к печати 12/06-2006

Регистр артериальной гипертонии в Вологодской области

А.И. Попугаев, Д.А. Рыбаков, Г.Т. Банщиков, А.А. Колин'ко, Р.А. Касимов, А.М. Калинина¹

Департамент здравоохранения администрации Вологодской области. Вологда, Россия;

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Arterial hypertension registry in Vologda Region

A.I. Popugaev, D.A. Rybakov, G.T. Banshchikov, A.A. Kolin'ko, R.A. Kasimov, A.M. Kalinina*

Public Health Department, Vologda Region Administration. Vologda, Russia; *State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Цель. Изучить опыт внедрения технологии выявления, учета и контроля артериальной гипертонии (АГ) в практике первичного звена здравоохранения областного уровня на примере Вологодской области.

Материал и методы. Регистр АГ проводился в первичном звене здравоохранения областного уровня по принципу обращаемости – измерение артериального давления (АД) всем, обратившимся в поликлиники и фельдшерско-акушерские пункты по любому поводу. В анализ включены результаты 2003-2004гг, проведено 45344 измерений АД, выявлено 18656 больных АГ.

Результаты. Частота АГ составила 41%, в т.ч. у 6% АГ выявлена впервые, в 84,5% была умеренная и тяжелая степени АГ, курили 43,6% мужчин и 2,3% женщин с АГ, имели ожирение 35,9% мужчин и 53,2% женщин, гиперхолестеринемию 48,3% мужчин и 47,6% женщин с АГ. Оценивалась клиническая тяжесть заболевания.

Заключение. Внедрение технологии выявления АГ по принципу обращаемости позволяет проводить динамический контроль АГ на популяционном уровне, своевременно корректировать направления и приоритеты профилактических и лечебно-диагностических мероприятий для повышения доступности и качества медицинской помощи больным АГ в условиях сельского здравоохранения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, первичное звено здравоохранения, сельское здравоохранение, эпидемиологическая ситуация, профилактика, обращаемость.

Aim. To study implementation experience of arterial hypertension (AH) diagnostics, monitoring, and control technology in Vologda Region primary healthcare system.

Material and methods. AH Registry was formed in primary healthcare system by clinic visit principle - blood pressure (BP) measurement in all visitors of out-patient departments and units. The analysis included 2003-2004 data, 45344 BP measurements, and 18656 AH patients.

Results. AH prevalence was 41%, with 6% of newly diagnosed AH, and 84,5% of moderate to severe AH. As many as 43,6% of AH men were smokers, comparing to 2,3% of AH women. Obesity rates were 35,9% and 53,2%, hypercholesterolemia rates - 48,3% and 47,6%, respectively. Clinical AH severity was also assessed.

Conclusion. Implementing clinic visit-based AH diagnostics technology facilitates dynamic AH control on population level, timely correction of diagnostics, prevention and treatment programs, improved access to and quality of care in rural healthcare settings.

Key words: Arterial hypertension, primary healthcare, rural healthcare system, epidemiological situation, risk factors, prevention, clinic visits.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных проблем научной и практической кардиологии. Являясь самостоятельным заболеванием, АГ относится к основным факторам риска (ФР) развития других болезней системы кровообращения (БСК) — ишемической болезни сердца (ИБС), cerebrovascularной болезни и, прежде всего, мозгового инсульта (МИ) [3-7]. В этой связи постановление Правительства Российской Федерации от 17.07.2001 № 540 «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» [8] своевременно и актуально. Эффективность исполнения этой целевой программы представлена в определенных показателях: снижение смертности от БСК, острого инфаркта миокарда (ИМ), МИ. Реализация программы включает внедрение новых технологий в деятельность первичного звена здравоохранения, в т.ч. технологий по ранней диагностике и эффективному контролю лечения АГ среди населения.

В Вологодской области мероприятия по раннему выявлению и контролю больных АГ начали осуществлять с 1998г решением Законодательного собрания Вологодской области [1,2,10].

По данным эпидемиологических исследований, проводимых за рубежом и в России (в т.ч. в г. Вологде) распространенность АГ составляет 36-42% [2-4,6,12,13]. По данным официальной медицинской статистики заболеваемость АГ не превышает 7-8%; по данным МЗ и СР РФ на 1.01.2005 заболеваемость АГ составила 6956,3 на 100 тыс. взрослого населения. Пилотным проектом для решения вопросов регистра АГ (РАГ) среди населения на период 1998-2002гг был избран городской уровень (г. Вологда), где отрабатывались основные структурно-функциональные и координационные подходы к решению проблемы на уровне первичного звена здравоохранения [1,2,10]. В 2002г окончательно разработана модель РАГ по г. Вологде, а с 2003г началось распространение опыта на региональном уровне в масштабе Вологодской области.

Известно, что РАГ, организованный на базе учреждений здравоохранения, отражает распространенность АГ только по данным обращаемости в эти учреждения и не позволяет обеспечить полное выявление больных АГ среди населения в целом. Вместе с тем внедрение

технологии РАГ в реальную практику позволяет оценить активность медицинских работников по раннему выявлению больных АГ, проследить динамику показателей по годам, оценить частоту ФР, качество лечения, развитие осложнений АГ.

Настоящее исследование направлено на изучение опыта внедрения и оценку результативности технологии РАГ в практике первичного звена здравоохранения городского и областного уровня на примере г. Вологды и Вологодской области.

Материал и методы

Технология РАГ на уровне первичного звена здравоохранения, реализуемая в г. Вологде, включающая алгоритм выявления и учета больных АГ, организационные формы преемственности, систему дифференцированного динамического наблюдения и контроля за больными для обеспечения полноты и качества лечебных и профилактических мер, направленных на снижение риска осложнений, была подробно опубликована ранее [1,2]. Система контроля и сбора информации, апробированная на уровне городского здравоохранения, в настоящее время внедряется на уровне области в целом [1,2]. Всего на январь 2006г по всей Вологодской области проведено > 85 тыс. измерений артериального давления (АД) и выявлено ~ 32 тыс. больных АГ, включенных в РАГ.

Настоящее исследование выполнено в 2003-2004гг и включает анализ выявленных больных в Вологодской области за этот период в ходе РАГ — 18656 больных АГ из 45344 измерений АД, что составляет 41%.

На начальном этапе разработки и внедрения проведено обучение врачей и средних медицинских работников по актуальным проблемам ранней диагностики, лечения и контроля больных АГ при участии специалистов ФГУ «ГНИЦПМ Росздрава» и РКНПК.

Критерии диагностики АГ и ФР, влияющих на прогноз, основаны на рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [10].

Избыточную массу тела (МТ) определяли по индексу МТ (ИМТ), согласно критериям ВОЗ избыточная МТ при ИМТ=25-29,9 кг/м², ожирение — при ИМТ≥30 кг/м² [12]. Курящими считались лица, выкуривающие не ≥ 1 сигареты в день и/или бросившие курить менее 12 месяцев назад. Критерием для установления стенокардии служил опросник ВОЗ [11].

Результаты и обсуждение

В течение 2003-2004гг в областной РАГ для компьютерной обработки поступило 18656 карт РАГ (таблица 1). У 2749 больных АГ обнаружена впервые, что составило 6% от выявленных и включенных в РАГ больных АГ. Известно, что за медицинской помощью чаще обращаются больные, уже знающие о своем заболевании, что и объясняет невысокий процент больных АГ, выявленных впервые, по сравне-

Таблица 1

Возрастно-половой и образовательный состав больных АГ, выявленных в ходе РАГ в Вологодской области

Образование	высшее		среднее		начальное		всего	
Возраст	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины								
до 20 лет		0,0	98	2,1	26	3,0	124	2,0
20-29 лет	42	4,7	213	4,6	6	0,7	261	4,1
30-39 лет	68	7,6	347	7,6	6	0,7	421	6,6
40-49 лет	177	19,8	1142	24,9	41	4,8	1360	21,4
50-59 лет	321	35,8	1599	34,8	121	14,1	2041	32,1
60-69 лет	178	19,9	670	14,6	193	22,5	1041	16,4
70 лет и ст.	110	12,3	525	11,4	466	54,2	1101	17,3
Итого	896	100,0	4594	100,0	859	100,0	6349	100,0
Женщины								
до 20 лет	-	0,0	73	0,9	9	0,3	82	0,7
20-29 лет	12	0,8	93	1,2	3	0,1	108	0,9
30-39 лет	60	3,9	284	3,5	4	0,1	348	2,8
40-49 лет	354	23,3	1697	21,1	43	1,6	2094	17,0
50-59 лет	580	38,1	2681	33,4	175	6,4	3436	27,9
60-69 лет	275	18,1	1563	19,5	549	19,9	2387	19,4
70 лет и ст.	241	15,8	1642	20,4	1969	71,5	3852	31,3
Итого	1522	100,0	8033	100,0	2752	100,0	12307	100,0
Оба пола								
до 20 лет	0	0,0	171	1,4	35	1,0	206	1,1
20-29 лет	54	2,2	306	2,4	9	0,2	369	2,0
30-39 лет	128	5,3	631	5,0	10	0,3	769	4,1
40-49 лет	531	22,0	2839	22,5	84	2,3	3454	18,5
50-59 лет	901	37,3	4280	33,9	296	8,2	5477	29,4
60-69 лет	453	18,7	2233	17,7	742	20,5	3428	18,4
70 лет и ст.	351	14,5	2167	17,2	2435	67,4	4953	26,5
Итого	2418	100,0	12627	100,0	3611	100,0	18656	100,0

нию с эпидемиологическими данными, свидетельствующими, что в популяции ~ 40% лиц с АГ не знают о имеющемся у них повышении АД [6,13].

В структуре больных АГ, выявленных в ходе регистра, > 20% составляли лица ≥ 50 лет, большая часть из которых имела среднее и начальное образование.

Больные с диагностированной АГ в 84,5%

случаев имели умеренную и тяжелую АГ [9], что согласуется с известными литературными данными о том, что по принципу обращаемости можно обнаружить в основном выраженные клинические формы заболевания (таблица 2).

Более чем 2/3 зарегистрированных больных АГ имели II степень (ст.) АГ согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 [9]. Вместе с тем, результаты случайных репрезентативных популяцион-

Таблица 2

Степень АГ среди больных АГ, выявленных в ходе РАГ в Вологодской области

Степени АГ	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	1271	20,0	1625	13,3	2896	15,5
II	4231	66,6	8904	72,3	13135	70,4
III	847	13,4	1778	14,4	2625	14,1
Всего	6349	100,0	12307	100,0	18656	100,0

Таблица 3

Характер приема антигипертензивных препаратов больными АГ

Пол	Не принимает		Принимает непостоянно		Принимает регулярно		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Мужчины	984	15,5	3303	52,0	2062	32,5	6349	100,0
Женщины	825	6,7	5760	46,8	5722	46,5	12307	100,0
Оба пола	1809	9,7	9063	48,6	7784	41,7	18656	100,0

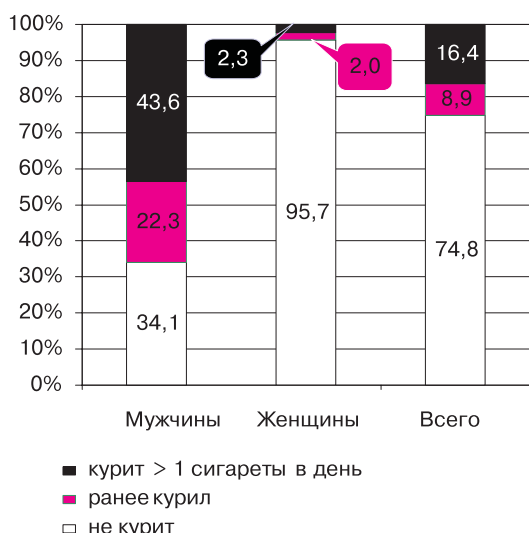


Рис. 1 Статус курения среди больных АГ, выявленных в ходе РАГ (%).



Рис. 2 Сахарный диабет и его формы среди больных АГ, выявленных в ходе РАГ (%).

ных выборок показывают, что удельный вес АГ I ст. среди лиц с АГ в популяции составляет 35-36% [12]. Полученные в ходе РАГ данные по Вологодской области отражают частоту и структуру заболевания АГ по обращаемости. Следует подчеркнуть, что для выявления больных на более ранних стадиях заболевания требуются разработки и внедрение новых организационных форм более активной диагностики. Необходимо также подчеркнуть, что в данном исследовании представлены данные РАГ, выполненного преимущественно среди сельского населения, организационная модель медицинского обслуживания которого отличается от модели городского здравоохранения. Прежде всего, эти отличия связаны с территориальной удаленностью службы здравоохранения от места проживания населения. На селе, как правило, первичное обращение жителя за медицинской помощью приходится на фельдшерско-акушерские пункты, которые в свою очередь, для уточнения (подтверждения) диагноза, углубленного обследования и назначения лечения направляют пациентов к врачу поликлиники центральной районной больницы. Учитывая эти особенности, результаты РАГ на уровне области представляют особый интерес, т. к. демонстрируют реальную практику внедрения РАГ как системы выявления и учета больных АГ среди сельского населения.

Система РАГ включала сбор информации о здоровье и заболевании, включая учет ФР, в первую очередь поведенческого характера, влияющих на прогноз и определяющих тактику комплексной коррекции АГ. В этой связи пред-

ставляет интерес анализ частоты основных поведенческих, модифицируемых ФР, влияющих на прогноз, среди больных АГ включенных в РАГ (рисунки 1-4).

Среди больных АГ, выявленных в ходе РАГ в Вологодской области, курят или курили 43,6% мужчин и 2,3% женщин (рисунок 1), имеют сахарный диабет 7,1% мужчин и 13,5% женщин (рисунок 2), ожирение – 35,9% мужчин и 53,2% женщин (рисунок 3), отягощенную наследственность по АГ – 63,9% мужчин и 65,8% женщин (рисунок 4). Заболеваниями почек страдали 15,6% мужчин и 22,0% женщин. Почти у половины мужчин и женщин – 48,3% и 47,6% соответственно, отмечена гиперхолестеринемия (ГХС). Стенокардия имела место в 29,8% – 29,6% мужчин и 29,9% женщин с АГ ($p > 0,05$), МИ в анамнезе зарегистрирован у 6,1% – 6,6% мужчин и 5,8% женщин с АГ ($p > 0,05$), перенесенный ИМ в 5,8%, причем чаще у мужчин (9,2%) чем у женщин (4,1%) ($p < 0,05$). Почти каждый третий больной АГ (30,1%) был инвалидом в связи с АГ или другими соматическими заболеваниями.

Необходимо отметить, что большинство больных (85,5%) имели II и III ст. АГ. В то же время меньше половины (48,3%) имели дома тонометр для измерения АД, что позволяет косвенно судить о недостаточном контроле АД, в т.ч. в домашних условиях. Результаты анализа свидетельствуют о низкой приверженности пациентов выполнению назначений врача, в частности по приему антигипертензивных препаратов (таблица 3).

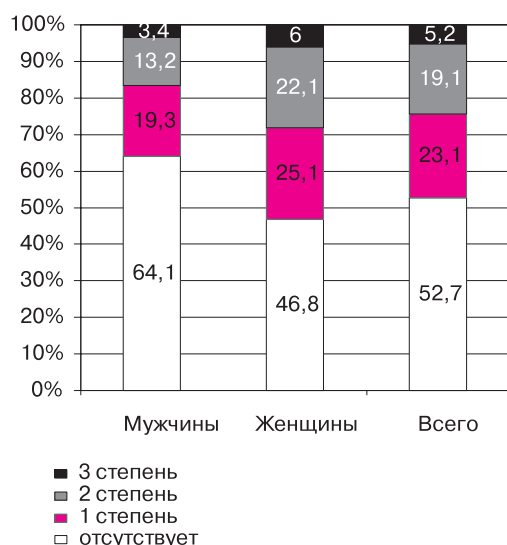


Рис. 3 Степени избыточной МТ и ожирения среди больных АГ, выявленных в ходе РАГ (%).



Рис. 4 Наследственная отягощенность по АГ среди больных АГ, выявленных в ходе РАГ (%).

Таким образом, по результатам предварительного анализа данных РАГ в Вологодской области можно констатировать, что внедрение технологии выявления АГ по принципу обращаемости — измерение АД всем лицам, обратившимся в поликлинику по месту жительства по любому поводу, позволяет:

- изучать динамику процессов по наиболее существенным разделам эпидемиологии и клиники АГ;
- вносить соответствующие коррективы в

Литература

- Баншиков Г.Т. Исследование артериальной гипертонии среди жителей Вологды. Исследование артериальной гипертонии среди жителей Вологды. Материалы Всероссийской конференции «Профилактика гипертонической болезни». 10-11.12.2002. Великий Новгород 2002; 76-9.
- Баншиков Г.Т., Колинко А.А., Попугаев А.И. и др. Выявление, учет и контроль артериальной гипертонии на региональном уровне (опыт г. Вологды). Профил забол укреп здор 2004; 3: 44-8.
- Волков В.С., Платонов Д.Ю. Контроль артериальной гипертонии среди населения: состояние проблемы (по результатам эпидемиологического исследования). Кардиология 2001; 41(9): 22-5.
- Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 1997; 5(9): 18-23.
- Кобалава Ж.Д. Международные стандарты по артериальной гипертонии: согласованные и не согласованные позиции. Кардиология 1999; 39(11): 78-91.
- Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1(1): 5-9.
- Основные показатели здоровья населения Российской Федерации (статистические материалы). Москва 2004.
- Ощепкова Е.В. О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». Профил забол укреп здор 2002; 1: 3-6.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Национальные рекомендации. Профил забол укреп здор 2001; 6: 3-12.
- Областная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии и атеросклероза среди населения Вологодской области на 1998-2002 гг». Законодательство Вологодской области. Вологда 1998; 2: 85-6.
- Роуз Д., Блэкборн Г., Гиллум Р.Ф., Принеас Р.Д. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. ВОЗ. Женева 1984.
- Фомин И.В., Мареев В.Ю., Фадеева И.П., Щербинина Е.В. Истинная распространенность артериальной гипертонии и современное состояние гипотензивной терапии в Нижегородской области (данные регистра 1998 г.). Кардиология 2000; 9: 33-7.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность, информированность, лечение и контроль артериальной гипертонии среди населения России. Материалы Всероссийской конференции по проблеме атеросклероза, посвященной 100-летию со дня рождения А.Л. Мясникова. Москва 1999; 165.

Поступила 02/02-2006
Принята к печати 05/04-2006

Необходимость применения диуретиков у больных с метаболическими нарушениями

И.Е. Чазова, В.Б. Мычка

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

Diuretics in patients with metabolic disturbances

I.E. Chazova, V.B. Mychka

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность терапии индапамидом ретард, ее влияние на показатели углеводного, липидного, пуринового обменов и электролитного баланса у больных мягкой артериальной гипертензией и метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Исследование состояло из трех фаз: вводной фазы (скрининг), 12-недельной фазы активного лечения и 36-недельной фазы самоконтроля пациентов. В исследование были включены 619 больных, которые были рандомизированы на две группы. Пациентам группы активного лечения назначали индапамид ретард в сочетании с немедикаментозными мероприятиями для снижения веса, а пациенты группы контроля использовали только немедикаментозные мероприятия без медикаментозной антигипертензивной терапии. Исходно определяли уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты, калия, натрия; тест толерантности к глюкозе. После завершения фазы активного лечения всем пациентам, получавшим индапамид ретард и достигшим целевого уровня АД было рекомендовано самостоятельно продолжить терапию; не достигшим — было рекомендовано присоединение к терапии периндоприла. Пациентам контрольной группы также при необходимости назначалась антигипертензивная терапия.

Результаты. Через 12 недель лечения целевого уровня АД достигли 61,8% пациентов, принимавших индапамид ретард и 48,4% пациентов контрольной группы, а через 12 месяцев — 69,4% и 52,7% соответственно. Масса тела снизилась достоверно у пациентов обеих групп, в среднем на 3 кг, окружность талии — на 3 см. Значительно улучшились показатели углеводного и липидного обменов: у 37% больных группы активного лечения и у 25,2% группы контроля нормализовалась толерантность к глюкозе, снизился индекс атерогенности. Переносимость лечения индапамидом ретард была хорошей.

Заключение. Индапамид ретард обладает хорошей антигипертензивной эффективностью, оказывает положительное действие на углеводный, липидный обмены у больных с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, лечение, индапамид ретард.

Aim. To study antihypertensive effectiveness of indapamide retard, its effects on carbohydrate, lipid, purine, electrolyte metabolism in patients with mild arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included three phases: initial (screening), 12-week active treatment, and 36-week self-control phase. In total, 619 patients were randomized into two groups. Active treatment group received indapamide retard combined with non-pharmaceutical weight reduction measures; control group received non-pharmaceutical intervention only. At baseline, total cholesterol (CH), low-density lipoprotein CH (LDL-CH), uric acid, potassium, sodium levels were measured; glucose tolerance test was performed. After active treatment phase, all patients receiving indapamide retard and achieving target blood pressure (BP) levels were recommended to continue the treatment under self-control. Individuals failing to achieve target BP levels were recommended to take perindopril in addition. If needed, control group patients were also administered antihypertensive therapy.

Results. After 12-week therapy, target BP levels were achieved in 61,8% of patients receiving indapamide retard, and 48,4% participants of control group; after 12 months - in 69,4% and 52,7%, respectively. Body weight significantly reduced in both groups, by 3 kg on average, waist circumference - by 3 cm. Carbohydrate and lipid metabolism parameters also improved: in 37% of active treatment patients and 25,2% of control group individuals glu-

cose tolerance improved, atherogenicity index decreased. Indapamide retard therapy was well tolerated.

Conclusion. Indapamide retard demonstrated good antihypertensive effectiveness and beneficial effects on carbohydrate and lipid metabolism in MS patients.

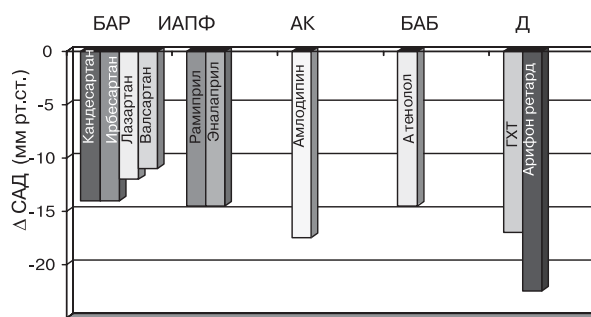
Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, treatment, indapamide retard.

Артериальная гипертензия (АГ) при метаболическом синдроме (МС) — это больше, чем один из его симптомов. Она может быть одной из причин развития инсулинорезистентности (ИР), МС и сахарного диабета 2 типа (СД-2) или их прогрессирования. Поэтому очень важны своевременная диагностика и лечение АГ с достижением целевых уровней артериального давления (АД).

Одним из классов антигипертензивных препаратов, необходимых для лечения АГ у больных с МС, являются диуретики. Целесообразность назначения диуретиков для лечения АГ у больных с МС обусловлена повышенной реабсорбцией натрия в почечных канальцах и задержкой жидкости, что является одним из механизмов генеза повышения АД у этой категории больных. Этот механизм запускает гиперинсулинемию (ГИ), которая является следствием ИР [1].

К выбору антигипертензивных препаратов, в частности к диуретикам, для лечения больных с МС нужно подходить осторожно. Ранее антигипертензивные препараты назначались только с целью воздействия на механизмы регуляции АД, но не на метаболические процессы. Известно, что некоторые классы антигипертензивных препаратов или отдельные их представители неблагоприятно влияют на метаболизм углеводов и липидов. Все виды мочегонных препаратов обладают

диабетогенным действием. Известно, что у лиц молодого возраста нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявляется, в среднем, после 5 лет непрерывного приема тиазидных мочегонных препаратов, а у больных > 65 лет — в течение первых 1-2 лет приема препарата. У больных СД показатели гликемии ухудшаются в течение нескольких дней от начала приема тиазидных диуретиков, тогда как у пациентов с АГ без сопутствующего СД — через 2-6 лет непрерывного приема препарата. Тиазидные диуретики помимо неблагоприятного влияния на метаболизм углеводов, могут оказывать негативное действие на липидный обмен в виде повышения содержа-



Примечание: Арифон® ретард показал наиболее выраженное снижение САД -22,2 мм рт.ст.; ИАПФ —ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АК — антагонисты кальция; БАБ — β -адреноблокаторы; Д — диуретики; БАР — блокаторы ангиотензиновых рецепторов; ГХТ — гидрохлортиазид.

Рис. 1 Новые данные мета-анализа 72 рандомизированных, двойных слепых, контролируемых исследований пациентов с МС (n=9094)

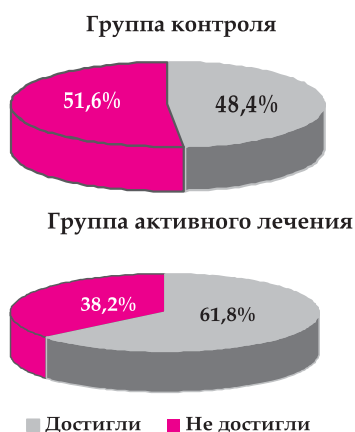


Рис. 2. Достижение целевого уровня АД через 12 недель проводимого лечения.

Таблица 1

Исходное сравнение групп

Группа	M $\pm$ std	
	1	2
Количество пациентов, n	114	459
Пол, мужчины/женщины, %	25,4 / 74,6	27,9 / 72,1
Возраст, лет	50,2 $\pm$ 12,3	51,4 $\pm$ 11,8
ОТ, см	101,4 $\pm$ 12,3	102,7 $\pm$ 12,0
Длительность ожирения, лет	11,9 $\pm$ 7,6	12,1 $\pm$ 7,8
САД, мм рт.ст.	150,3 $\pm$ 8,3	153,2 $\pm$ 8,1*
ДАД, мм рт.ст.	93,1 $\pm$ 6,6	95,3 $\pm$ 5,9*
ИМТ, кг/м ²	32,6 $\pm$ 4,1	33,4 $\pm$ 4,7
Избыточный вес/ Ожирение, %	30 / 70	24 / 76

Примечание : * -p<0,0001.

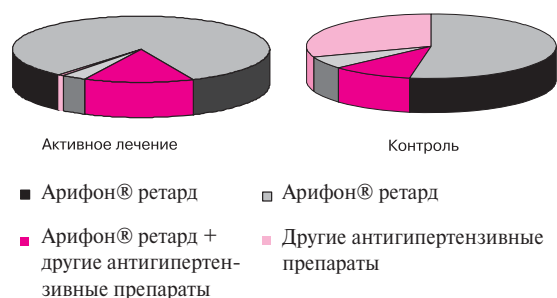


Рис. 3 Антигипертензивная терапия на последнем визите (12 месяцев)

ния в крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) [2-4]. Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и др.) также могут вызывать НТГ, глюкозурию и развитие некетонемической комы. Влияние калий-сберегающих диуретиков на углеводный и липидный обмены недостаточно изучено, и к настоящему времени отсутствуют убедительные сведения об их неблагоприятном метаболическом эффекте. Применение этого класса мочегонных препаратов ограничено у больных СД из-за высокого риска развития гиперкалиемии.

Лишь об одном мочегонном препарате известно из литературных источников, что он не оказывает негативного влияния на метаболизм углеводов, липидов и мочевой кислоты, т.е. является метаболически нейтральным [5]. Это — индапамид (Арифон® ретард 1,5 мг, Лаборатории Сервье, Франция). Новые результаты мета-анализа 72 рандомизированных, двойных слепых, контролируемых исследований с участием > 9 тыс. пациентов с МС показали, что Арифон® ретард более значительно снижал систолическое АД (САД) (на 22 мм рт.ст.) по сравнению с препаратами других классов антигипертензивных лекарств (рисунок 1) [6]. Результаты научных испытаний продемонстрировали выраженные кардио- и нефропротективные эффекты Арифона® ретард. Установлено, что назначение Арифона® ретард существенно снижает микроальбуминурию (МАУ) [7]; этот эффект индапамида сопоставим с влиянием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприла [7]. В другой ра-

боте было показано, что Арифон® ретард более эффективно уменьшает concentric hypertrophy (концентрическую гипертрофию) левого желудочка (ГЛЖ) по сравнению с эналаприлом [8].

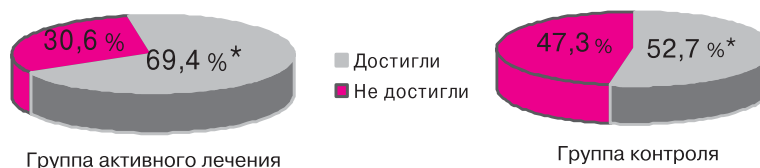
Все эти литературные сведения об Арифоне® ретард послужили основанием для выбора этого диуретика в программе МИНОТАВР (Пациенты с Метаболическим сИНдрОмом — эффективностью и переносимостью Арифона ретард В лечении аРтериальной гипертензии). Эта программа служит продолжением серии крупных, российских, многоцентровых программ, проводимых отделом системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова и направленных на поиск и разработку эффективных и безопасных методов лечения АГ у больных с МС. Цели, задачи и дизайн программы МИНОТАВР уже были подробно описаны в публикациях о промежуточных результатах [9].

Материалы и методы

В этой программе принимали участие больные мягкой АГ с МС, которые были рандомизированы методом конвертов в группы лечения Арифоном® ретард и контрольную — без антигипертензивной терапии. Основными целями программы являлись: оценка антигипертензивной эффективности терапии Арифоном® ретард, ее влияния на показатели углеводного, липидного, пуринового обменов и электролитного баланса у больных мягкой АГ при САД >140 и < 160 мм рт.ст., диастолическом АД (ДАД) > 90 и < 100 мм рт.ст.) и МС через 12 и 48 недель. На протяжении исследования всем пациентам давались рекомендации, направленные на снижение массы тела (МТ), включающие умеренно гипокалорийную диету и повышение физической активности (ФА). Немедикаментозные мероприятия определили вторичные цели исследования: оценить влияние немедикаментозных методов лечения ожирения на МТ, показатели углеводного, липидного, пуринового метаболизма и течение АГ у больных с МС и мягкой АГ и их приверженность (комплаентность) этому лечению.

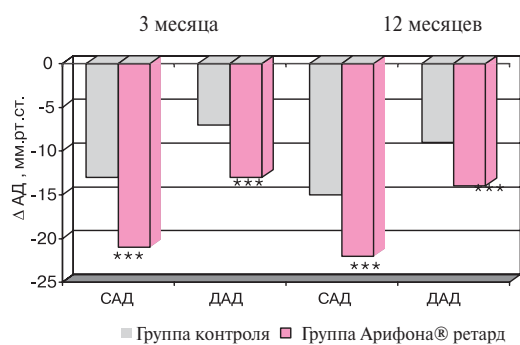
В программе МИНОТАВР принимали участие 14 исследовательских центров из 12 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Вологды, Ростова-на-Дону, Казани, Иркутска, Тюмени, Томска, Новосибирска, Рязани, Самары, Челябинска.

Первый этап программы (12 недель) завершили 619 пациентов: 489 — из группы активного лечения Арифоном® ретард и 130 пациентов — из контрольной группы.



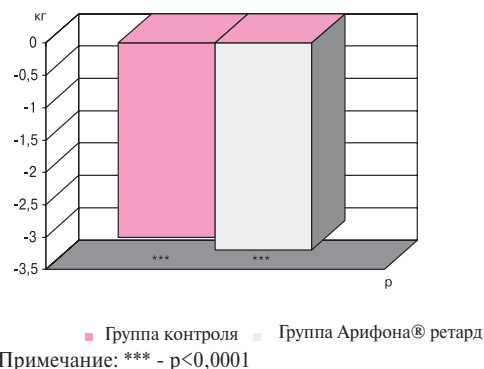
Примечание: * - $p < 0,05$.

Рис. 4 Достижение целевого уровня АД (12 месяцев проводимого лечения).



Примечание: *** - $p < 0,0001$

Рис. 5 Динамика АД (12 месяцев).



Примечание: *** - $p < 0,0001$

Рис. 6 Динамика МТ через 12 недель.

По возрасту, полу, антропометрическим показателям обе группы были сопоставимы. Достоверно группы различались по исходным уровням САД, ДАД, которые были выше у больных в группе активного лечения (таблица 1).

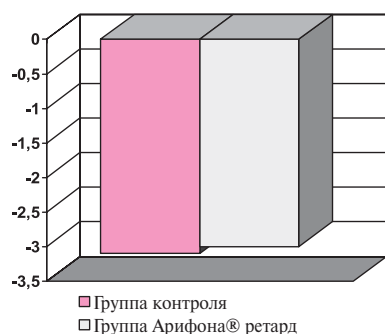
Результаты

Через 12 недель в результате лечения целевого уровня АД достигли 61,8% пациентов, принимавших Арифон® ретард и 48,4% пациентов из контрольной группы (рисунок 2). После этого визита лечащие врачи дали всем пациентам рекомендации для дальнейшей антигипертензивной терапии. К последнему завершающему визиту, спустя 12 месяцев от начала программы 82,3% пациентов группы активного лечения принимали Арифон® ретард; 13,7% – комбинированную терапию Арифоном® ретард и периндоприлом (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция); 3,2% – Арифоном® ретард и другими антигипертензивными препаратами; 0,8% – другими антигипертензивными препаратами. Пациенты контрольной группы лечились: 52,7% – Арифоном® ретард; 10,5% – комбинацией Арифона® ретард и периндоприла; 6,3% – комбинацией Арифона® ретард с другими антигипертензивными средствами; 30,5% – другими антигипертензивными препаратами (рисунок 3). На завершающем визите увеличилось число пациентов, достигших целевого

уровня АД в обеих группах, но по-прежнему в группе активного лечения, где было значимо больше пациентов, принимавших Арифон® ретард в виде моно- и комбинированной терапии, существенно большее число лиц достигли целевого уровня АД по сравнению с контрольной группой – 69,4% и 52,7% соответственно ($p = 0,006$) (рисунок 4).

Через 12 недель в группе активного лечения САД и ДАД снизились достоверно больше – $\Delta -20,6 \pm 9,5$ мм рт.ст. ($p = 0,0001$) и $-12,6 \pm 7,7$ мм рт.ст. ($p = 0,0001$), соответственно, чем в контрольной группе – $\Delta -13,2 \pm 8,8$ мм рт.ст. ($p = 0,0001$) и $-7,2 \pm 7,3$ мм рт.ст. ($p = 0,0001$), соответственно (межгрупповое $p = 0,0001$). Спустя 12 месяцев отмечалось дальнейшее снижение САД и ДАД у больных из обеих групп с явным преимуществом в пользу группы активного лечения – $\Delta -21,5 \pm 12,9$ мм рт.ст., $-13,8 \pm 9,8$ мм рт.ст. ($p = 0,0001$) и $-15,6 \pm 11,6$ мм рт.ст., $-9,5 \pm 9,2$ мм рт.ст. ($p = 0,0001$), соответственно (межгрупповое $p = 0,0001$) (рисунок 5).

К 4 визиту, через 12 недель, в результате активных немедикаментозных мероприятий МТ снизилась достоверно у пациентов обеих групп, в среднем на 3 кг (рисунок 6). Также достоверно понизился индекс МТ (ИМТ) и показатель абдоминального типа ожирения



Примечание: *** - $p < 0,0001$.

Рис. 7 Динамика ОТ через 12 недель.

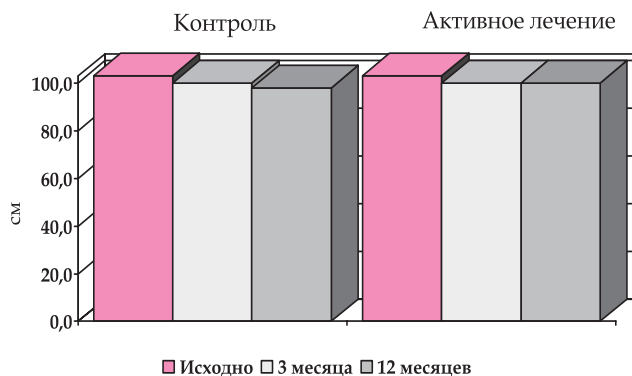
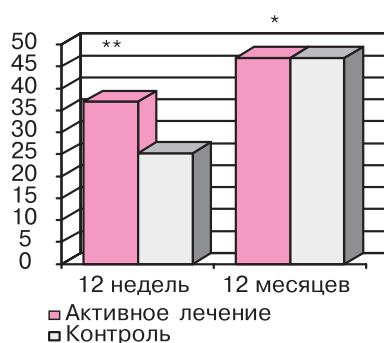
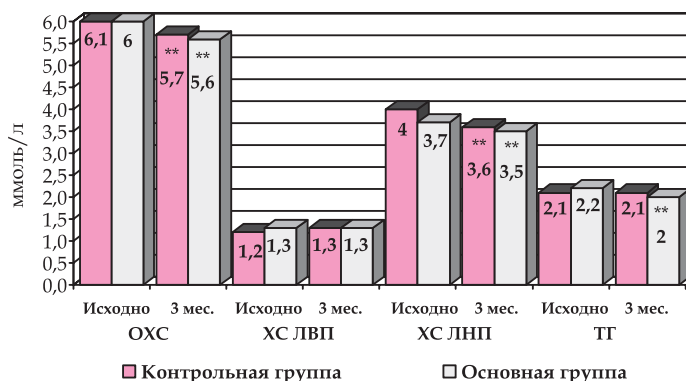


Рис. 8 Динамика ОТ.



Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Рис. 9 Нормализация теста толерантности к глюкозе.



Примечание: ** $p < 0,001$.

Рис. 10 Динамика липидного обмена.

(АО) — окружность талии (ОТ), в среднем на 3 см (рисунок 7). Достоверные различия между динамикой этих показателей в обеих группах отсутствовали. После этого и до завершающего визита всем пациентам было рекомендовано самостоятельно продолжить мероприятия по снижению МТ и повышению ФА. После заключительного визита выяснилось, что дальнейшего снижения МТ не отмечалось ни в одной из групп. Тем не менее, пациентам удалось хотя бы сохранить достигнутые результаты и существенно не увеличить МТ. В контрольной группе к последнему визиту более значимо уменьшился показатель АО (рисунок 8).

Через 12 недель лечения АГ и немедикаментозных мероприятий существенно улучшились показатели углеводного и липидного обменов в обеих группах. У 37% пациентов группы активного лечения и у 25,2% группы контроля нормализовалась толерантность к глюкозе. Через год число таких пациентов повысилось и сравнивалось в процентном соотношении в обеих группах — 47% и 47,9% соответственно (рисунок 9).

У всех больных через 12 недель отмечалось значительное улучшение показателей липидного обмена — ОХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и ТГ (рисунок 10). Достоверной разницы между группами в динамике показателей липидного обмена не отмечено. Однако у больных, лечившихся Арифеном® ретард более существенно снизился индекс атерогенности (ИА) по сравнению с пациентами контрольной группы (рисунок 11). На последнем визите через 12 месяцев было отмечено дальнейшее значимое снижение уровней ОХС и ТГ в группе актив-

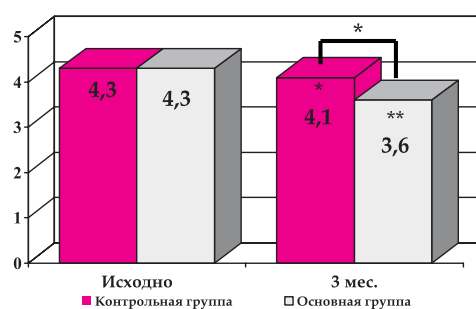
ного лечения по сравнению с контрольной — $\Delta -0,7 \pm 1,3$ ммоль/л ($p = 0,003$) и $-0,4 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно ($p = 0,001$).

Через 12 недель, и через год на фоне терапии Арифеном® ретард наблюдали небольшое снижение содержания мочевой кислоты, однако, недостоверно. Динамика показателей электролитного состава крови — натрия и калия у больных обеих групп отсутствовала.

Переносимость лечения Арифеном® ретард была хорошей. Нежелательные явления встречались в 0,7% случаев у пациентов группы контроля и в 0,4% случаев у пациентов в группе активного лечения. По оценке лечащих врачей эти нежелательные действия не имели причинно-следственной связи с проводимой терапией.

Заключение

Результаты программы МИНОТАВР убедительно доказали безопасность Аифона® ретард у больных с МС в отношении его влияния на метаболизм углеводов и липидов при хорошей антигипертензивной эффективности, что согласуется с литературными данными [5]. Терапия Аифеном® ретард показала не только его нейтральное, но, вероятно, и поло-



Примечание: ИА = (ОХС-ХС ЛВП)/ХС ЛВП; нормальное значение — < 4 ; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Рис. 11 Липидный обмен (ИА).

жительное влияние на метаболические процессы. Уже через 12 недель лечения препаратом значительно большее число пациентов достигли целевых уровней глюкозы, у них больше снизился ИА, чем у пациентов контрольной группы. При этом в обеих группах одинаково уменьшились МТ и степень выраженности АО в результате немедикаментозных мероприятий, направленных на снижение веса. Спустя последующие 9 месяцев самоконтроля пациентам удалось сохранить МТ практически без изменений, наблюдалось дальнейшее улучшение показателей углеводного и липидного обменов в обеих группах. Достоверно снизились показатели ОХС и ТГ в группе активного лечения по сравнению с 12-недельным визитом. ИА и постпрандиальный уровень глюкозы одинаково снизился в обеих группах. Процент пациентов, достигших целевых уровней глюкозы возрос в обеих группах и сравнялся. Необходимо отметить, что > 60% пациентов контрольной группы после 12-недельного визита стали принимать Арифон® ретард, 10% из них – в комбинации с периндоприлом. Уровень мочевой кислоты, как через 12 недель приема Арифона® ретард, так и через 12 месяцев существенно не менялся по сравнению с исходным. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании с применением Арифона® ретард на протяжении 12 месяцев [10]. Также отсутствовали существенные изменения показателей

электролитного обмена на протяжении всего исследования. Результаты работы, в которой сравнивали метаболические эффекты Арифона® ретард (индапамид 1,5 мг) и индапамида в дозе 2,5 мг показали, что Арифон® ретард на 63,5% реже вызывает гипокалиемию [5].

Таким образом, в программе МИНОТАВР у больных с МС и АГ Арифон® ретард в комбинации с немедикаментозным лечением ожирения проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов. Вероятно, эти положительные метаболические эффекты препарата обусловлены его дополнительными механизмами действия. Известно, что наряду с мочегонным эффектом, он оказывает прямое вазодилатирующее влияние, опосредованное увеличением синтеза простагландинов и регуляцией поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Выявленные в ходе программы МИНОТАВР дополнительные позитивные метаболические эффекты Арифона® ретард при лечении больных с МС наряду с его антигипертензивной эффективностью и известным из литературных источников выраженным кардио- и нефропротективным действием делают его препаратом выбора из группы диуретиков для лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обменов.

Литература

1. И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. Метаболический синдром. Москва «Медиа Медика» 2004.
2. Ames RP, Hill PH. Antihypertensive therapy and risk of coronary heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4(Suppl.2): S206-16.
3. Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. Amer J Cardiol 1983; 51: 632-8.
4. Bauer JH, Brooks CS, Weidmann I, et al. Effects of diuretic and propranolol on plasma lipoprotein lipids. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 35-43.
5. Ambrosioni E, Safar M, Degaut JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: Results of randomised double-blind controlled studies. J Hypertens 1998; 16: 1677-84.
6. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5: 131-40.
7. Marre M, Fernandez M, Puig Garcia J, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR* study. J Hypertens 2002; 20(Suppl 4): S338-47.
8. Gosse P, 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: the LIVE study. J Hypertens 2000; 18(Suppl 4): S58-68.
9. Мычка В.Б., Чазова И.Е.. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. Cons Med 2006; 8(5): 46-50.
10. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. Drug Safety 2001; 24(15): 1155-65.

Поступила 21/12-2006
Принята к печати 28/12-2006

Метаболические эффекты и органопротективное действие периндоприла у больных с метаболическим синдромом

В.Б. Мычка, В.П. Масенко, В.П. Флегонтова, Д.М. Атауллаханова, В.Б. Сергиенко, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрав. Москва, Россия

Perindopril metabolic effects and organo-protective action in metabolic syndrome patients

V.B. Mychka, V.P. Masenko, N.V. Flegontova, D.M. Ataullakhanova, V.B. Sergienko, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Цель. Оценить антигипертензивный эффект периндоприла и его влияние на метаболические нарушения, структурное состояние миокарда и перфузию головного мозга (ПГМ) у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) с метаболическим синдромом (МС) (АГ + МС).

Материал и методы. В исследовании принимали участие 30 пациентов с мягкой и умеренной АГ + МС. До начала исследования и через 24 недели на фоне приема периндоприла 4-8 мг/сут. определяли показатели суточного мониторингирования артериального давления, углеводного, липидного обмена, чувствительности к инсулину, структурно-функционального состояния миокарда, ПГМ.

Результаты. Целевого уровня АД достигли 70% пациентов, лечившихся периндоприлом: 9 из них принимали 4 мг/сут. и 21 — 8 мг/сут. В результате достоверно снизились показатели тощаковой глюкозы ($p < 0,05$) и постприандиальной глюкозы ($p < 0,05$). Индекс чувствительности к инсулину (S_i) увеличился с $0,5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$ до $1,3 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$ ($p < 0,05$). Значимо повысился уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ($p < 0,05$). На фоне исходного снижения ПГМ отмечалось существенное ее улучшение. Терапия периндоприлом у всех пациентов привела к уменьшению степени выраженности гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и улучшению его геометрии.

Заключение. Периндоприл обладает выраженным антигипертензивным эффектом, улучшает углеводный, липидный обмен, чувствительность тканей к инсулину, оказывает позитивное действие на ПГМ и структурно-функциональное состояние ЛЖ у больных АГ + МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, периндоприл, перфузия головного мозга, инсулинорезистентность.

Aim. To assess perindopril antihypertensive effects and its influence on metabolic disturbances, myocardial structure, and cerebral perfusion (CP) in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) (AH + MS).

Material and methods. Thirty patients with mild to moderate AH + MS participated in the study. At baseline and 24 weeks later, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), carbohydrate and lipid metabolism, insulin sensitivity, myocardial structure and function, as well as CP parameters were assessed.

Results. Target BP levels were achieved in 70% of the patients receiving perindopril: 9 and 21 patients were administered 4 and 8 mg/d, respectively. Fasting and postprandial glucose levels decreased significantly (both $p < 0,05$). Insulin sensitivity index (S_i) increased from $0,5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{mcUml})^{-1}$ to $1,3 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{mcUml})^{-1}$ ($p < 0,05$). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH) level increased significantly ($p < 0,05$). Initially reduced CP substantially improved. In all participants, perindopril therapy resulted in regressed left ventricular (LV) hypertrophy and improved LV geometry.

Conclusion. Perindopril demonstrates good antihypertensive effect, improved carbohydrate and lipid metabolism, as well as tissue insulin sensitivity, CP, LV structure and function in AH + MS patients.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, perindopril, cerebral perfusion, insulin resistance.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) согласно рекомендациям ВНОК 2004г относятся к препаратам первой линии для лечения артериальной гипертонии (АГ) у больных с нарушением углеводного обмена.

Одним из представителей класса ИАПФ является периндоприл. Периндоприл представляет собой несультгидрильный ИАПФ, что позволяет избежать многих побочных эффектов, характерных для каптоприла. Периндоприл относится к липофильным препаратам и проходит биотрансформацию в печени до активного соединения периндоприлата. Такой механизм позволяет обеспечить плавный антигипертензивный эффект. Важным отличием периндоприла является то, что он не снижает артериальное давление (АД) у лиц с его нормальным уровнем [1,2]. Периндоприл оказывает антигипертензивный эффект преимущественно в дневное время суток, при этом снижается риск развития ночной гипотонии. Благодаря липофильности и высокой афинности к АПФ плазмы и тканей периндоприл обладает длительным действием, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Он обеспечивает равномерный антигипертензивный эффект на протяжении суток, не изменяя естественного ритма колебаний АД, не вызывает постуральной гипотонии и компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Высокая афинность к тканям миокарда, эндотелию сосудов, почечным канальцам и клубочкам, обеспечивает органопротективное действие периндоприла [3]. В ходе Российской многоцентровой программы ПРИЗ (Изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике) были подтверждены высокие антигипертензивная эффективность и переносимость периндоприла, в т.ч. у больных сахарным диабетом и с ожирением [4].

Целесообразным является проведение исследования по изучению влияния терапии периндоприлом на инсулинорезистентность (ИР), метаболические процессы и состояние органов-мишеней, в частности миокарда и головного мозга (ГМ) у больных с метаболическим синдромом (МС).

Целью исследования являлась оценка антигипертензивного эффекта периндоприла (Престариум®, Лаборатории Сервье, Фран-

ция) и его влияния на показатели углеводного, липидного обмена, чувствительность к инсулину, структурное состояние миокарда и перфузию ГМ (ПГМ) у больных мягкой и умеренной АГ в сочетании с МС.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 30 пациентов с мягкой и умеренной АГ (18 женщин и 12 мужчин), средний возраст которых — $43,1 \pm 4,8$ лет. У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу, индекс массы тела (ИМТ) составлял в среднем $36,6 \pm 1,3$ кг/м², окружность талии (ОТ) — $114,7 \pm 2,2$ см, МТ — $98,3 \pm 5,4$ кг. До начала исследования и через 24 недели на фоне приема периндоприла пациентам выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определяли показатели углеводного, липидного обмена, чувствительности к инсулину, параметры функционально-структурного состояния миокарда, ПГМ.

Для СМАД использовали портативную автоматическую систему (монитор АВРМ-02, «Meditec» Венгрия) с периодичностью измерений 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные.

Исходно, а также через 12 и 24 недели терапии периндоприлом определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы натощак. До и спустя 6 месяцев терапии проводился стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ТТГ) (оценивался уровень глюкозы в венозной крови натощак и через 2 часа после приема *per os* 75 г глюкозы). Концентрация ОХС и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом, используя наборы фирмы DIASYS на автоанализаторе HITACHI. Уровень ХС ЛВП определяли тем же методом, что и ОХС, после осаждения из сыворотки ЛНП фосфорновольфрамовой кислотой. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald W, et al. 1972: $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - (\text{ТГ} : 2,2 + \text{ХС ЛВП})$. Содержание глюкозы в крови натощак определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе EXPRES PLUS. Чувствительность тканей к инсулину — индекс инсулинорезистентности (Si) оценивалась в ходе проведения внутривенного (в/в) инсулин-модифицированного ТТГ. Результаты обрабатывались по программе «MIN MOD» — (минимальная модель) Bergman N.

Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) изучалось методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «Sonos-2000» (Hewlett Packard, США) с частотой датчика 2,7-3,5 МГц. Структурные изменения ЛЖ оценивались в В- и М-режимах с определением размера полости ЛЖ в систолу и диастолу, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗСЛЖ) в диастолу.

Ремоделирование ЛЖ анализировали по относительной толщине стенок (ОТС) ЛЖ — отношению суммы ТМЖП и ТЗС к конечно-диастолическому размеру (КДР) ЛЖ. За норму считали показатель $\text{ОТС} < 0,45$. Для исследования диастолической функции (ДФ) миокарда ЛЖ использовали метод доплер-кардиографии (ДпКГ) в импульсном режиме в 4-камерном сечении из апикального доступа. Определяли значения пиковых скоростей митрального потока (см/с): раннего (Е) и позднего (А) напол-

нения ЛЖ, рассчитывали их соотношение (Е/А). При оценке ДФ методом ДпКГ за норму считали соотношение $E/A > 1$.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) ГМ проводилась на двухдетекторной гамма-камере «Е-Sam» с параллельным коллиматором высокого разрешения. Томография осуществлялась по нециркулярной орбите на 360° в 128 проекциях. Матрица – 128×128 . Радиофармпрепарат (РФП) – $99m$ Tc-НМРАО вводился пациентам в/в за 10 мин до исследования активностью $25mCi$ ($555MBq$). Результаты обрабатывались по программе «Brain Quantification», позволяющей определять распределение активности РФП по отделам ГМ и вычислять межполушарную асимметрию. Оценка ПГМ производилась по зонам коры больших полушарий ГМ, в мозжечке и проекциях таламических ядер по сканиграммам в поперечной, фронтальной и сагиттальной проекциях. Межполушарная асимметрия оценивалась на поперечных и фронтальных срезах по 7 секторам в каждом полушарии ГМ. Асимметрия до 12% включительно была принята за физиологическую норму.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica 5». Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий определяли по критерию Wilcoxon. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Больным, получавшим ранее антигипертензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование отменяли все антигипертензивные средства.

После проведения первичного обследования всем пациентам был назначен ИАПФ периндоприл в качестве монотерапии в дозе 4 мг/сут. ежедневно утром. При необходимости для достижения целевого уровня АД дозу периндоприла увеличивали до 8 мг/сут.

Результаты

Динамика СМАД на фоне терапии периндоприлом

На фоне терапии периндоприлом достоверно снизились показатели систолического АД (САД) в дневное время суток: среднее со $141,2 \pm 4,0$ до $127,4 \pm 3,1$ мм рт.ст. ($\Delta = -13,7 \pm 2,5$ мм рт.ст., $p < 0,0001$), максимальное со $153,1 \pm 3,8$ до $140,7 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($\Delta = -12,6 \pm 1,4$ мм рт.ст., $p < 0,01$), минимальное со $129,8 \pm 4,3$ до $120,3 \pm 2,7$ мм рт.ст. ($\Delta = -9,6 \pm 2,1$ мм рт.ст., $p < 0,05$). В ночные часы так же значимо снизилось САД: среднее со $128,9 \pm 4,7$ до $118,5 \pm 3,0$ мм рт.ст. ($\Delta = -10,3 \pm 5,7$ мм рт.ст., $p < 0,01$), максимальное со $142,9 \pm 2,8$ до $130,6 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($\Delta = -12,3 \pm 0,9$ мм рт.ст.), минимальное со $114,8 \pm 3,4$ до $104,5 \pm 3,3$ мм рт.ст. ($\Delta = -10,3 \pm 0,2$ мм рт.ст., $p < 0,01$).

Все показатели диастолического АД (ДАД) в дневные часы понизились: среднее с $91,6 \pm 2,7$ до $79,8 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($\Delta = -11,7 \pm 2,0$ мм рт.ст., $p < 0,001$), максимальное с $98,8 \pm 6,1$ до $84,7 \pm 3,6$

мм рт.ст. ($\Delta = -14,1 \pm 3,5$ мм рт.ст., $p < 0,01$), минимальное с $84,3 \pm 3,5$ до $78,1 \pm 5,3$ мм рт.ст. ($\Delta = -6,2 \pm 2,12$ мм рт.ст., $p < 0,05$); в ночные часы среднее ДАД снизилось с $78,3 \pm 2,9$ до $72,02 \pm 1,8$ мм рт.ст. ($\Delta = -6,28 \pm 3,33$ мм рт.ст., $p < 0,01$), максимальное с $94,7 \pm 3,7$ до $76,8 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($\Delta = -8,1 \pm 1,2$ мм рт.ст., $p < 0,01$), минимальное с $60,4 \pm 3,6$ до $56,9 \pm 3,1$ мм рт.ст. ($\Delta = -4,5 \pm 0,5$ мм рт.ст., $p < 0,05$).

Терапия периндоприлом привела к уменьшению показателей «нагрузки давлением» САД и ДАД в дневные часы: индекс времени (ИВ) САД ($\Delta = -32,6 \pm 7,5\%$, $p < 0,001$), индекс площади (ИП) САД ($\Delta = -6,1 \pm 2,1$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$), ИВ ДАД ($\Delta = -47,0 \pm 7,9\%$, $p < 0,0001$), ИП ДАД ($\Delta = -5,4 \pm 1,4$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$), ИВ СрАД ($\Delta = -43,3 \pm 8,5\%$, $p < 0,001$), ИП СрАД ($\Delta = -5,2 \pm 1,8$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$). В ночные часы достоверно снизились все показатели нагрузки давлением: ИВ САД ($\Delta = -16,9 \pm 6,43\%$, $p < 0,01$), ИП САД ($\Delta = -8,9 \pm 6,4$ мм рт.ст./ч, $p < 0,001$), ИВ ДАД ($\Delta = -25 \pm 2,14\%$, $p < 0,001$), ИП ДАД ($\Delta = -3,9 \pm 7,1$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$), ИВ СрАД ($\Delta = -25,8 \pm 2,9\%$, $p < 0,005$), ИП СрАД ($\Delta = -5,3 \pm 3,1$ мм рт.ст./ч, $p < 0,01$).

В результате монотерапии периндоприлом достоверно уменьшилась вариабельность САД и ДАД в дневные часы: САД ($\Delta = -2,9 \pm 1,3$ мм рт.ст., $p < 0,05$), ДАД ($\Delta = -3,5 \pm 1,2$ мм рт.ст., $p < 0,01$), СрАД ($\Delta = -3,4 \pm 1,3$ мм рт.ст., $p < 0,01$) и в ночные часы: САД ($\Delta = -4,8 \pm 9,8$ мм рт.ст., $p < 0,001$), ДАД ($\Delta = -4,8 \pm 5,5$ мм рт.ст., $p < 0,001$), СрАД ($\Delta = -4,8 \pm 8,9$ мм рт.ст., $p < 0,001$).

Целевого уровня АД достигли 70% пациентов, получавших периндоприл: 9 из них принимали 4 мг/сут. и 21 – 8 мг/сут. (рисунок 1).

Динамика показателей углеводного и липидного обменов в результате антигипертензивной терапии периндоприлом больных с МС

На фоне терапии периндоприлом содержание глюкозы натощак снизилось достоверно с $6,7 \pm 0,3$ ммоль/л до $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$) уже через 3 месяца и через 6 месяцев до $5,7 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$). Концентрация глюкозы через 2 часа после нагрузки снизилась также достоверно с $10,8 \pm 0,7$ ммоль/л до $9,1 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$) через 3 и 6 месяцев до $8,0 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$) (рисунок 2). Концентрация инсулина натощак значимо не менялась, а постпрандиальный уровень его снизился достоверно с $86,3 \pm 12,1$ мкМЕ/мл до $63,7 \pm 17,3$ мкМЕ/мл ($p < 0,05$). Si достоверно увеличился с $0,5 \times 10^{-4}$

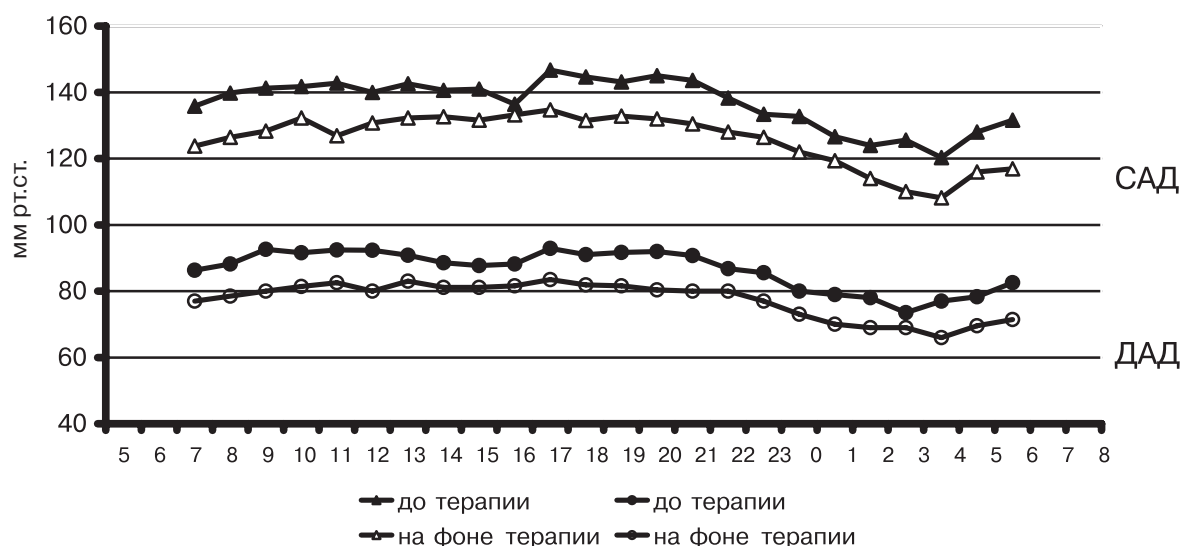


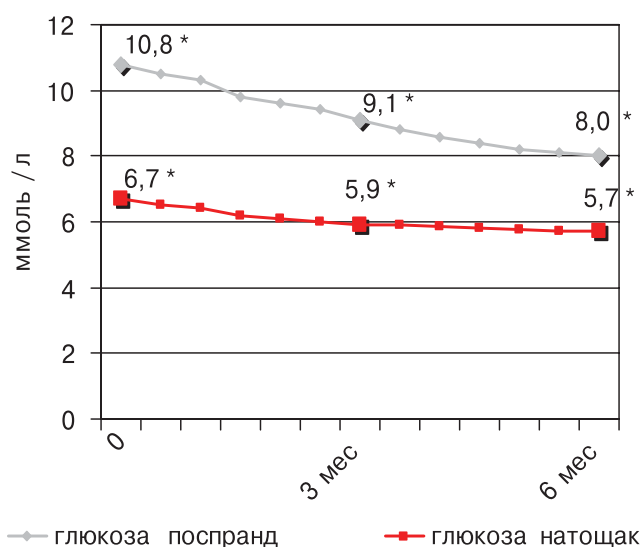
Рис. 1 Динамика АД на фоне лечения Престариумом®

$\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$ до $1,3 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$ ($p < 0,05$) на фоне терапии периндоприлом (рисунок 3); уровень мочевой кислоты существенно не изменялся.

Содержание ОХС, ХС ЛНП и ТГ на фоне терапии периндоприлом не изменилось: концентрация ОХС до лечения составляла $6,4 \pm 0,2$ ммоль/л, после — $6,3 \pm 0,2$ ммоль/л, ТГ $2,8 \pm 0,3$ ммоль/л и $2,5 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно; ХС ЛНП $3,7 \pm 0,4$ и $3,5 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно, однако уровень ХС ЛВП достоверно увеличился с $0,98 \pm 0,06$ до $1,1 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$) через 3 месяца и до $1,2 \pm 0,08$ ммоль/л через 6 месяцев от начала терапии ($p < 0,05$) (рисунок 4).

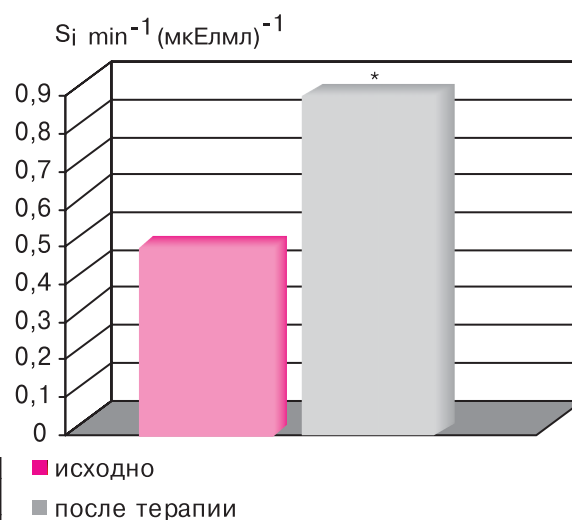
Динамика показателей ПГМ на фоне терапии периндоприлом у больных с МС

15 пациентам проводили исследование состояния ПГМ исходно и через 24 недели лечения периндоприлом. Исходно у всех 15 пациентов обнаружено снижение перфузии в затылочно-теменных областях больших полушарий ГМ слева и справа. В левых теменных отделах уровень перфузии был снижен у 13 пациентов, в правых теменных отделах — у 10. Височно-затылочные отделы слева были поражены у 5 больных. В височных отделах слева сниженный уровень мозговой перфузии отмечен у 7 пациентов, справа — у 9. Височно-теменные отделы слева и справа были поражены у 5 боль-



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 2 Динамика содержания глюкозы при ТТГ на фоне терапии периндоприлом.



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 3 Динамика показателя чувствительности к инсулину на фоне терапии периндоприлом у пациентов с МС.

Таблица 1

Показатели ПГМ у пациентов с МС исходно и после 24-недельной терапии периндоприлом (%)

	Слева			Справа		
	До	После	р	До	После	р
Затылочно-теменные	66,58±7,08	76,26±7,96	<0,05	65,00±5,53	74,42±6,7	<0,05
Теменные	76,74±12,11	80,79±12,05	<0,05	77,21±13,93	86,05±15,33	<0,05
Височно-затылочные	98,95±4,59	99,47±2,29	нд	100,00	100,00	-
Височные	91,58±15,28	95,26±9,64	<0,05	87,63±16,02	94,74±10,86	<0,05
Височно-теменные	92,37±11,83	94,79±9,62	нд	91,32±11,37	92,63±11,47	нд
Лобно-височно-теменные	95,53±11,17	99,68±1,38	<0,05	98,68±5,74	100,00	нд
Лобно-теменные	79,21±13,77	83,42±4,82	<0,05	79,47±13,32	83,68±14,61	<0,05
Межполушарная асимметрия		До			После	
		23,4±3,28			11±1,8	<0,05

Примечание: нд — недостоверно.

ных. В лобно-височно-теменных отделах слева и справа уровень перфузии был снижен у 3 пациентов. Межполушарная асимметрия больше принятой нормы (12%) наблюдалась у всех пациентов и в среднем была равна 23,4±3,28%. Таким образом, у всех пациентов обнаружены значимые изменения ПГМ, наиболее выраженные в затылочно-теменных и лобно-теменных отделах обоих полушарий, однако в последних по уровню недостоверно ниже, чем в затылочно-теменных отделах (таблица 1).

Через 24 недели терапии периндоприлом на фоне изменений показателей суточного профиля (СП) АД, состояния углеводного и липидного метаболизма произошли значимые изменения ПГМ у всех пациентов (таблица 1); у 5 — картина перфузии стала соответствовать физиологической норме. У остальных пациентов достоверно увеличилась перфузия в левых и правых затылочно-теменных отделах. У 9 больных уровень перфузии в левых теменных отделах стал нормальным, у остальных, по сравнению с исходным, сниженным. В теменных отделах справа уровень перфузии стал нормальным у 5 пациентов, у остальных кровоснабжение этих отделов достоверно увеличи-

лось. В височно-затылочных отделах справа и слева у всех пациентов уровень ПГМ стал близок к норме и только у 2 пациентов был < 100%. У 6 пациентов в височных отделах слева и у 5 пациентов справа перфузия стала достоверно выше по сравнению с исходной. Достоверно возрос уровень перфузии в левых и правых лобно-височно-теменных отделах у всех 3 пациентов с исходным его снижением; после применения периндоприла кровоток стал определяться на уровне нормы. В лобно-теменных отделах слева и справа уровень перфузии достоверно увеличился у 10 больных. Из приведенных результатов следует, что наиболее подвержены патологическим изменениям затылочно-теменные и лобно-теменные отделы обоих полушарий ГМ (рисунок 5). Из них большая степень выраженности дефекта перфузии наблюдается в затылочно-теменных отделах, однако в этих отделах была получена более заметная положительная динамика в ответ на терапию периндоприлом.

Результаты влияния терапии периндоприлом на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ

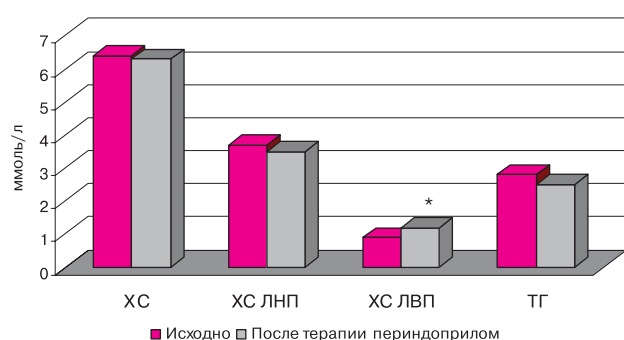
До начала терапии периндоприлом гиперт-

Таблица 2

Влияние терапии периндоприлом на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных с МС (М±m)

Показатель	исходно	24 недели	Δ (%)	р
ТМЖП, см	1,09±0,02	1,0±0,02	- 8,2%	< 0,001
ТЗСЛЖ, см	1,08±0,03	1,0±0,03	- 7,4%	< 0,001
КДР, см	5,3±0,1	5,2±0,1	- 1,8%	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	125,0±5,9	107,0±4,9	- 14,4%	< 0,001
ОТС	0,40±0,01	0,39±0,01	- 2,5%	< 0,05
Е/А	0,86±0,04	1,21±0,03	40%	< 0,001
Тип ремоделирования (1/2/3/4)	2 / 8 / 5 / 0	1 / 5 / 8 / 1		

Примечание: 1 — концентрическая гипертрофия миокарда, 2 — эксцентрическая гипертрофия миокарда, 3 — норма, 4 — концентрическое ремоделирование.



Примечание: * - $p < 0,05$.

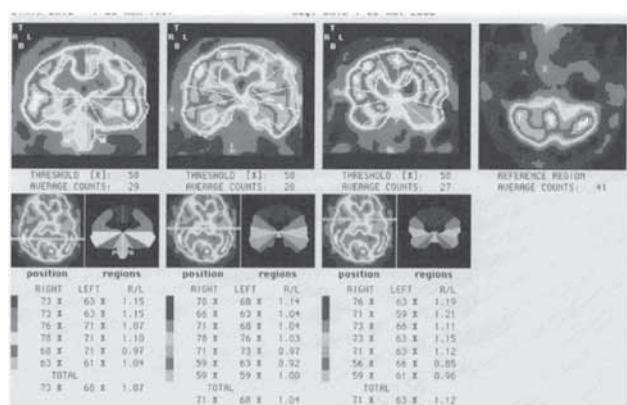
Рис. 4 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии периндоприлом.

рофия ЛЖ (ГЛЖ) диагностирована у 10 пациентов (70%), при этом у 2 больных – концентрическая ГЛЖ, у 8 – эксцентрическая ГЛЖ. При анализе показателей ДФ ее нарушение было выявлено по критерию $E/A < 1$ у всех больных (таблица 2). Терапия периндоприлом привела к статистически достоверному уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – $\Delta = -14,4\%$ ($p < 0,001$), ТМЖП – $\Delta = -8,2\%$ ($p < 0,001$), ТЗСЛЖ – $\Delta = -7,4\%$ ($p < 0,001$), КДР ЛЖ – $\Delta = -1,8\%$ ($p < 0,05$), что сопровождалось уменьшением ОТС ЛЖ – $\Delta = -2,5\%$ ($p < 0,05$) и улучшением геометрии ЛЖ. Индивидуальный анализ показал, что терапия периндоприлом снизила степень выраженности ГЛЖ у всех пациентов: у 5 произошла нормализация ИММЛЖ и у 3 – нормализация геометрии ЛЖ (рисунок 6). У 1 пациента концентрическая ГЛЖ перешла в концентрическое ремоделирование, а у 6 тип ремоделирования миокарда остался без изменений. В результате терапии периндоприлом отмечено улучшение ДФ миокарда ЛЖ у всех больных – $\Delta E/A = 40\%$ ($p < 0,001$).

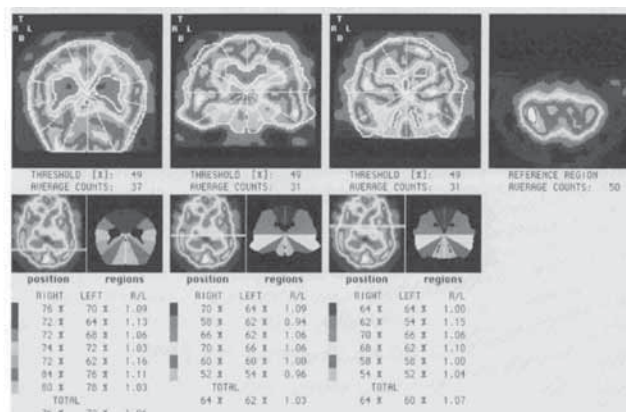
Обсуждение

Результаты настоящей работы еще раз подтверждают высокую антигипертензивную активность ИАПФ периндоприла. Целевой уровень АД был достигнут в 70% случаев на фоне терапии этим препаратом. Под влиянием периндоприла происходят улучшение СП АД и достаточное снижение АД в ночные часы, которого не было до начала терапии ИАПФ. Известно, что отсутствие достаточного снижения АД в ночное время является дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска.

Хороший антигипертензивный эффект периндоприла сопровождается улучшением показателей углеводного обмена в виде достоверного снижения концентрации глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после ТТГ на 12% и 21% соответственно. Очень важным является результат исследования, показавший улучшение чувствительности тканей к инсулину, т.к. это, по мнению большинства ученых, лежит в основе патогенеза МС. Снижение ИР, возможно, связано с прямым действием ИАПФ – уменьшать концентрацию ангиотензина и повышать уровень кининов [5]. Ангиотензин, как известно, является конкурентным антагонистом инсулина; кинины, повышая стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют окисление глюкозы и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина [6]. Возможно, что за счет достаточно выраженного антигипертензивного эффекта периндоприла, происходит нормализация периферического кровообращения и повышается чувствительность тканей к инсулину.



До



После терапии

Рис. 5 Динамика ПГМ на фоне терапии Престариумом® (4-8 мг).

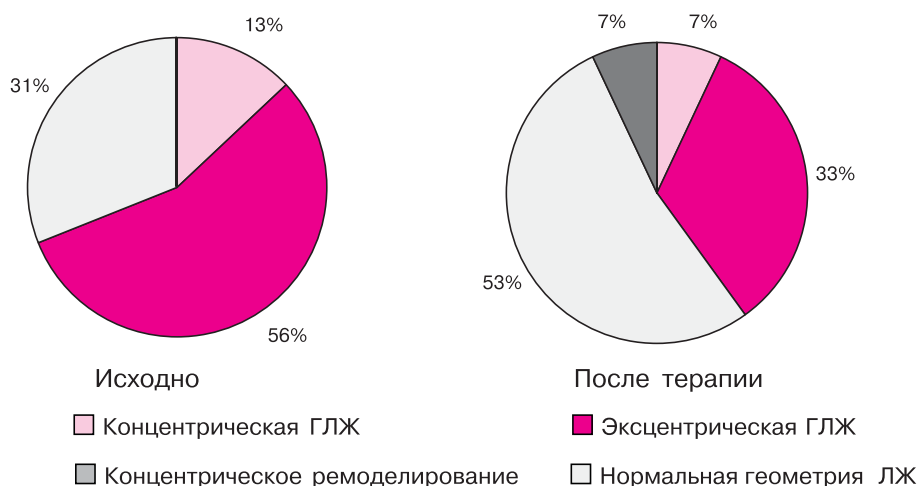


Рис. 6 Влияние монотерапии периндоприлом на геометрию ЛЖ у больных с МС.

Данные литературы о влиянии ИАПФ на чувствительность к инсулину разноречивы, что, вероятно, может быть обусловлено особенностями, присущими отдельным представителям этого класса. Наиболее эффективными являются ИАПФ с высокой липофильностью, которая позволяет им легко и быстро проникать в ткани и оказывать непосредственное действие в органах и тканях.

Терапия периндоприлом привела к улучшению липидного профиля (ЛП). На фоне терапии периндоприлом уровень ХС ЛВП достоверно вырос на 9%. Несмотря на то, что литературные источники указывают на нейтральное действие ИАПФ на липидный обмен [7], такой позитивный эффект на ЛП, полученный в работе, можно объяснить повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением ГИ и гипергликемии, которые напрямую задействованы в липидном обмене.

Результаты настоящего исследования показали, что периндоприл, наряду с выраженным основным фармакологическим действием — антигипертензивным, обладает дополнительными эффектами, выражающимися в повышении чувствительности тканей к инсулину, улучшении показателей углеводного и липидного обменов. Таким образом, периндоприл влияет одновременно на несколько основных звеньев патогенеза МС, которые являются факторами сердечно-сосудистого риска. Известно, что АГ, дислипидемию и ги-

пергликемию рассматривают как основные факторы риска мозгового инсульта, инфаркта миокарда и преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая положительное влияние периндоприла на все эти факторы, его можно считать антигипертензивным средством выбора для лечения больных АГ в сочетании с нарушением углеводного обмена. Результаты исследования функционального состояния миокарда и ПГМ у больных с МС, принимавших в качестве антигипертензивной терапии периндоприл, подтверждают это. При терапии периндоприлом происходят уменьшение гипертрофии миокарда и улучшение его ДФ; достоверно улучшается микроциркуляция ГМ в областях с исходно нарушенными ее показателями. Несомненно, определенная роль в этом наряду с нормализацией АД, принадлежит позитивным метаболическим эффектам периндоприла. Известно, что ИАПФ способны улучшать состояние эндотелиальной функции [8]. Установлено, что ангиотензин II влияет непосредственным образом на функцию эндотелия, путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота. Выраженное органопротективное действие ИАПФ, превосходящее все остальные группы антигипертензивных препаратов, доказано результатами крупных, многоцентровых исследований [9,10-13].

Литература

1. Myers MG. A dose- response study of perindopril in hypertension: effect on blood pressure 6 and 24 hours after dosing. Can J Cardiol 1996; 12: 1191-6.
2. Stumpe K, Overlack A. Perindopril therapeutic safety study. Am J Cardiol 1993; 71: 32E-7.
3. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Ренскова Т.В. Оценка влияния периндоприла на величину АД, ремоделирование сосудов и микроциркуляцию при гипертонической болезни. Кардиология 2001; 6: 13-7.
4. Чазова И.Е. Российская многоцентровая программа ПРИЗ – изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике. Cons med 2002; 3(4): 125-9.
5. Papageorgiou A, Karayannis A, Athyros V, et al. A comparative study of the efficacy and safety of quinapril and lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. Drug invest 1994; 7(1): 396-404.
6. Lender D, Arauz-Pacheco C, Breen L, et al. A Double Blind Comparison of the Effect of Amlodipin and Enalapril on Insulin Sensitivity in Hypertensive Patients. Am J Hypertens 1999; 12: 298-303.
7. Богачев Р.С., Базика И.Б., Долгинцева С.А. Влияние эналаприла на состояние миокарда левого желудочка и механизмы атерогенеза у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2000; 12: 61-3.
8. Zannad F, Matzinger A, Laeche J. Throug/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. Am J Hypertens 1996; 9: 633-64.
9. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. «The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patient with non-insulin-dependent diabetes and hypertension». N Engl J Med 1998; 338: 645-52.
10. UK prospective diabetes study group «Efficiency of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes». BMG 1998; 317: 713-20.
11. Hansson L, Lindholm LH, Niscahen, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity in hypertension: the captopril prevention project. Lancet 1999; 353: 611-6.
12. UK prospective diabetes group «Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS-38». BMG 1998; 317: 703-13.
13. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes care 1998; 21: 597-603.

Поступила 22/12-2006

Принята к печати 27/12-2006

Метаболический синдром и антагонисты рецепторов ангиотензина II

К.М. Мамырбаева, В.Б. Мычка, В.Б. Сергиенко, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

Metabolic syndrome and angiotensin II receptor antagonists

K.M. Mamyrbayeva, V.B. Mychka, V.B. Sergienko, I.E. Chazova A.L.

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние терапии антагонистом рецепторов к ангиотензину II ирбесартаном на артериальное давление (АД), чувствительность тканей к инсулину, показатели углеводного и липидного обменов, состояние перфузии головного мозга (ПГМ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. В исследование были включены 20 пациентов только с АГ, 20 пациентов с АГ + МС и 20 пациентов с АГ + СД-2. Исходно и через 24 недели терапии ирбесартаном проводились физикальное обследование, измерение массы тела, оценка содержания глюкозы и липидов крови, уровня иммунореактивного инсулина, расчет индекса чувствительности к инсулину в ходе внутривенного инсулин-модифицированного теста толерантности к глюкозе. Состояние ПГМ оценивалось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием в качестве радиофармпрепарата гексаметиленпропиленаминоксим (НМРАО), меченого *in vitro* изотопом технеция ^{99m}Tc.

Результаты. Терапия ирбесартаном оказывала выраженный антигипертензивный эффект: целевого уровня АД достигли 80% пациентов только с АГ, 70% с АГ + МС и 50% с АГ + СД-2. У всех пациентов уменьшилась окружность талии; отмечалось достоверное снижение исходно повышенных уровней глюкозы и липидов крови у пациентов с АГ + МС и АГ + СД-2. У больных АГ + МС на фоне терапии ирбесартаном достоверно снизился исходно повышенный уровень инсулина крови, а у пациентов АГ + СД-2 зарегистрировано улучшение нарушенной секреции инсулина. У всех пациентов отмечалось повышение чувствительности к инсулину, но только у больных АГ + МС оно было статистически значимым. Терапия ирбесартаном привела к увеличению исходно сниженной ПГМ во всех группах больных.

Заключение. Ирбесартан наряду с хорошей антигипертензивной эффективностью обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами и органопротективными свойствами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, ирбесартан.

Aim. To investigate the effects of angiotensin II receptor antagonist irbesartan on blood pressure (BP), tissue insulin sensitivity, carbohydrate and lipid metabolism, cerebral perfusion parameters in patients with arterial hypertension (AH), metabolic syndrome (MS), and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 20 patients with AH only, 20 participants with AH + MS, and 20 individuals with AH + DM-2. At baseline and 24 weeks later, physical examination and measurement of body weight, blood glucose, immuno-reactive insulin levels, insulin sensitivity index (intravenous insulin-modified glucose tolerance test) were performed. Cerebral perfusion was assessed by single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc-HMPAO.

Results. Irbesartan therapy demonstrated good antihypertensive effect: target BP levels were achieved in 80% of AH patients, 70% of AH + MS participants, and 50% of AH + DM-2 individuals. Waist circumference reduced in all participants; blood glucose and lipid levels, initially increased, reduced significantly in AH + MS and AH + CD-2 patients. Blood insulin level, increased at baseline, decreased in AH + MS individuals, and insulin secretion improved in AH + DM-2 patients. Insulin sensitivity improved in all participants, but only in AH + MS it was statistically significant. Irbesartan therapy also improved cerebral perfusion, initially reduced, in all patient groups.

Conclusion. Irbesartan demonstrated not only good antihypertensive effectiveness, but also positive metabolic and organo-protective effects.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, irbesartan.

Согласно определению, данному академиком Е.И. Чазовым, метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, инсулинорезистентности (ИР), висцерального ожирения и артериальной гипертензии (АГ) [1]. В последние десятилетия интерес к этой проблеме значительно вырос, что связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертности [2]. Поэтому очень важно своевременное выявление больных с МС и правильно подобранное их лечение.

Одним из основных компонентов МС является АГ, которая может усугублять метаболические нарушения. Учитывая сложные взаимосвязи метаболических нарушений и АГ, антигипертензивные препараты для лечения больных с МС должны соответствовать определенным требованиям: высокая антигипертензивная эффективность, органопротективные свойства и метаболическая нейтральность. Согласно рекомендациям ВНОК 2004, Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ 2003 препаратами выбора для больных с МС являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА). АРА — наиболее современный класс антигипертензивных препаратов. Они лишены побочных эффектов, присущих ИАПФ. Согласно результатам клинических и экспериментальных исследований, некоторые представители этого класса препаратов обладают особыми свойствами, что дает им преимущества у больных с метаболическими нарушениями. Результаты крупного исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) показали, что АРА значительно эффективней снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с атенололом у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и АГ (АГ+СД-2) [3]. В исследовании CROSS (Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System) установлено, что АРА улучшают чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением и АГ [4]. У больных АГ высокого риска АРА снижают риск развития СД, как было показано в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [5]. Из 9 клинических исследований

с использованием АРА у больных АГ без СД только в 4 получено значимое повышение чувствительности к инсулину, что подтверждает данные о том, что метаболические эффекты присущи не всем представителям этого класса в одинаковой степени.

Одним из известных представителей АРА является ирбесартан (Апровель®, Санофи АГ, Швейцария). Целый ряд исследований продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность ирбесартана. Он обладал такой же эффективностью, как ИАПФ [6], антагонисты кальция [7] и большей, чем атенолол [8], лозартан и валсартан [9]. Частота побочных эффектов ирбесартана сопоставима с плацебо [10]. Выраженное нефропротективное действие ирбесартана было продемонстрировано в результатах программы PRIME (PRogram for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluations) [11]. В субисследовании этой программы IRMA-2 (IRbesartan MicroAlbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) на 70% снижался риск прогрессирования микроальбуминурии (МАУ) в явную диабетическую нефропатию у больных АГ + СД-2, МАУ и нормальной функцией почек. В другом субисследовании программы PRIME — IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) на 23% снижался риск повышения креатинина, развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) или смерти под влиянием ирбесартана при сравнении его с амлодипином и на 20% по сравнению с группой контроля у пациентов с АГ + СД-2 и диагностированным поражением почек [11]. В экспериментальных исследованиях на животных моделях ирбесартан повышал чувствительность к инсулину [12]. Были получены данные, свидетельствующие о том, что ирбесартан способен действовать как частичный агонист ядерных гамма-рецепторов пролифератора пероксизом (PPAR-гамма рецепторов) — Peroxisome Proliferator-Activated Receptor [13]. В клинической работе у больных АГ без СД на фоне приема ирбесартана показатели чувствительности к инсулину значимо не менялись [14]. Эти литературные данные послужили основанием для проведения собственного исследования по изучению эффективности ирбесартана у больных АГ без метаболических нарушений, с МС (АГ + МС) и АГ + СД-2.

Цель исследования — изучение влияния те-

Таблица 1

Характеристика больных

	АГ + МС	АГ + СД-2	АГ
Кол-во (n)	20	20	20
М/Ж (n)	9/11	10/10	11/9
Возраст (лет)	45,56±8,06	53,86±5,11	48,09±11,48
САДкл (мм рт.ст.)	162,56±10,78	164,71±11,22	159,5±13,35
ДАДкл (мм рт.ст.)	100,06±7,9	101,33±7,35	99,27±9,47
МТ (кг)	101,12±13,68	100,72±22,24	73,89±9,97
ОТ (см)	111,81±12,69	113,43±13,63	81,85±6,13
Глюкоза натощак, (ммоль/л)	5,23±0,86	7,49±2,55	5,03±0,46

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

рапии АРА ирбесартаном на АД, чувствительность тканей к инсулину, показатели углеводного и липидного обменов, состояние перфузии головного мозга (ПГМ) у пациентов только с АГ, с АГ + МС и с АГ + СД-2.

Материал и методы

В исследование были включены 20 больных АГ без метаболических нарушений, 20 пациентов с АГ + МС, 20 пациентов с АГ + СД-2. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Пациентам была назначена терапия ирбесартаном в дозе 150-300 мг/сут. однократно.

Исходно и через 24 недели терапии у больных собирали полный анамнез, проводили физикальный осмотр, измеряли АД, массу тела (МТ), окружность талии (ОТ). Выполняли биохимическое исследование венозной крови: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), глюкоза. Для оценки толерантности к глюкозе использовался стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с определением уровней глюкозы, эндогенного инсулина и С-пептида. Исходно и через 24 недели терапии пациенты проходили также внутривенный (в/в) инсулин-модифицированный ТТГ (ВТТГ), по результатам которого рассчитывался индекс инсулинорезистентности (ИР) по минимальной модели («МИН МОД») Bergman N.

Состояние ПГМ оценивалось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием в качестве радиофармпрепарата (РФП) гексаметиленпропиленаминоксим (НМРАО), меченого in vitro

изотопом технеция ^{99m}Tc (Церетек, Nycomed-Amersham, Дания).

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica 5». Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий оценивали по критерию Wilcoxon. Использовались следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,005$; $p < 0,0005$.

Результаты

Следует отметить, что ни один пациент не вышел из исследования вследствие развития побочных эффектов. Через 24 недели терапии ирбесартаном целевого уровня АД достигли 80% пациентов только с АГ, 70% пациентов с МС + АГ и 50% пациентов с АГ + СД-2 (рисунок 1).

На фоне терапии ирбесартаном отмечалось достоверное снижение МТ у больных с МС и СД-2: со $101,12 \pm 13,68$ кг до $98,24 \pm 10,89$ кг ($p < 0,05$) и со $100,72 \pm 22,24$ кг до $98,2 \pm 21,33$ кг

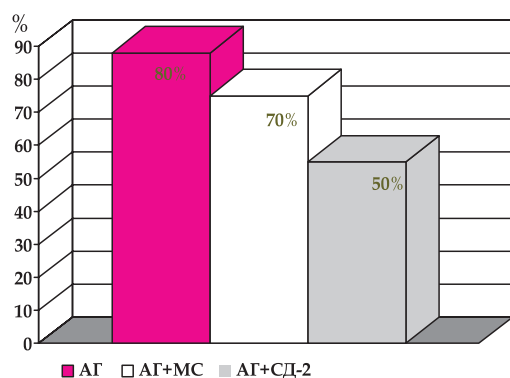
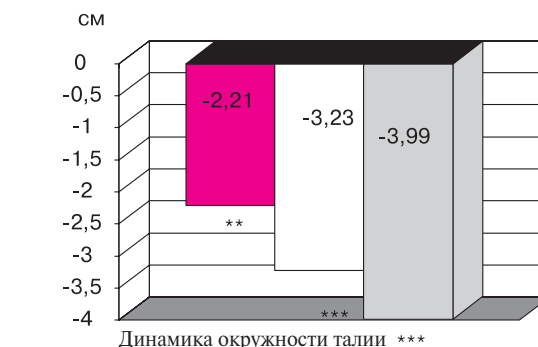
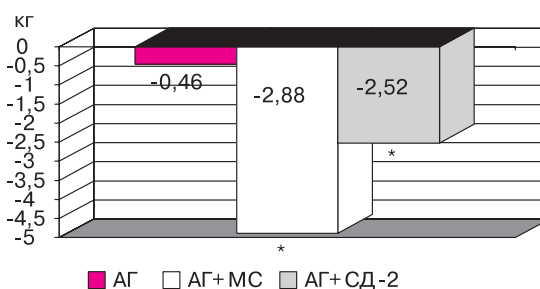
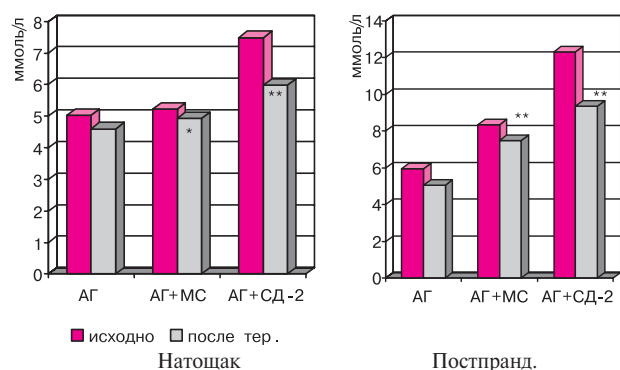


Рис. 1 Достижение целевого уровня АД на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.



Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,005$; *** - $p < 0,0005$

Рис. 2 Динамика МТ на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.



Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$.

Рис. 3 Динамика гликемии на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

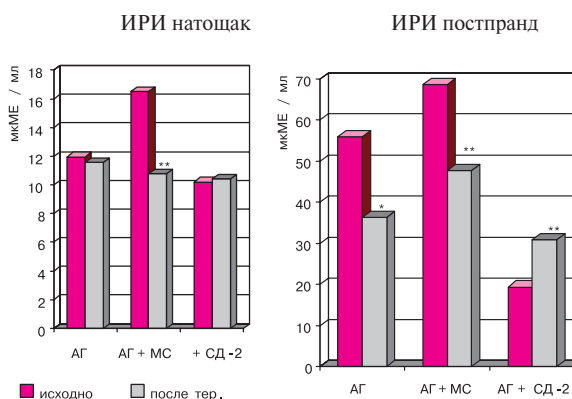
($p < 0,05$), соответственно. У пациентов только с АГ этот показатель существенно не изменился — $73,89 \pm 9,97$ кг исходно и $73,43 \pm 10,32$ кг после лечения (рисунок 2). Тем не менее, показатель абдоминального ожирения (АО) — ОТ достоверно уменьшился у всех наблюдаемых пациентов. У больных только АГ с $81,85 \pm 6,13$ см до $79,64 \pm 6,3$ см ($p < 0,005$), у пациентов с АГ + МС со $111,81 \pm 12,69$ см до $108,58 \pm 12,22$ см ($p < 0,0005$), а у больных АГ + СД-2 со $113,43 \pm 13,62$ см до $109,44 \pm 13,88$ см ($p < 0,005$) (рисунок 2).

Влияние ирбесартана на углеводный обмен

В результате терапии ирбесартаном у пациентов только с АГ содержание глюкозы существенно не изменилось. Средний уровень гликемии натощак до лечения составлял $5,03 \pm 0,46$ ммоль/л и на фоне терапии $4,6 \pm 0,94$ ммоль/л, постпрандиальный уровень глюкозы до лечения — $5,96 \pm 1,48$ ммоль/л и на фоне терапии — $5,05 \pm 0,05$ ммоль/л. В группах больных АГ + МС и АГ + СД-2 отмечалось достоверное снижение концентрации глюкозы натощак и после нагрузки ТТГ. У больных АГ + МС уровень глюкозы в плазме крови натощак уменьшился с $5,23 \pm 0,86$ ммоль/л до $4,93 \pm 0,77$ ммоль/л ($p < 0,05$), а постпрандиальный уровень с $8,33 \pm 2,08$ ммоль/л до $7,49 \pm 1,85$ ммоль/л ($p < 0,005$). У больных АГ + СД-2 содержание глюкозы натощак снизилось с $7,49 \pm 2,55$ ммоль/л до $5,98 \pm 1,47$ ммоль/л ($p < 0,005$), а постпрандиальный — с $12,3 \pm 1,98$ ммоль/л до $9,35 \pm 1,65$ ммоль/л соответственно ($p < 0,005$) (рисунок 3).

Влияние ирбесартана на чувствительность к инсулину

У пациентов только с АГ исходный уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак



Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$.

Рис. 4 Динамика ИРИ на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

составил в среднем $11,95 \pm 6,29$ мкМЕ/мл (при $N < 12,5$ мкМЕ/мл) и на фоне 24 недель терапии ирбесартаном существенно не изменился — $11,56 \pm 6,02$ мкМЕ/мл.

У пациентов АГ + МС имело место исходное повышение ИРИ натощак до $16,5 \pm 10,99$ мкМЕ/мл и постпрандиально до $68,56 \pm 76,64$ мкМЕ/мл. На фоне 24 недель терапии ирбесартаном отмечалось значимое снижение концентрации ИРИ натощак в среднем до $10,78 \pm 5,1$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$), причем у всех пациентов удалось достичь нормального его уровня. Отмечалось также достоверное снижение постпрандиальной концентрации ИРИ в среднем до $47,66 \pm 54,67$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$).

На фоне 24 недель терапии ирбесартаном содержание ИРИ натощак существенно не изменилось, тогда как отмечалось достоверное повышение постпрандиального уровня ИРИ в среднем с $19,4 \pm 2,2$ мкМЕ/мл до $30,9 \pm 3,52$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$) (рисунок 4).

По результатам ВТТГ с помощью компьютерной программы «МИН МОД» Bergman N был рассчитан индекс Si, отражающий чувствительность периферических тканей к инсулину. Согласно полученным результатам у 12 (60%) пациентов только с АГ выявлена ИР; индекс Si у этих больных составил в среднем $2 \pm 2,53$ ($\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$). После 24 недель терапии ирбесартаном отмечалось незначимое его повышение в среднем до $2,45 \pm 2,7$ ($\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$). У пациентов с АГ + МС отмечалось существенное повышение Si в среднем с $1,2 \pm 1,72$ до $4,52 \pm 2,97$ ($\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$) ($p < 0,0005$). У пациентов с АГ + СД-2 индекс Si повысился с $1,4 \pm 2,75$ до $1,67 \pm 2,72$ ($\text{min}^{-1}(\text{мкЕдмл})^{-1}$), однако достоверность отсутствовала (рисунок 5).

Таблица 2

Показатели ПГМ у пациентов только с АГ исходно и после 24-недельной терапии ирбесартаном (%)

Область перфузии	Левое полушарие			Правое полушарие		
	До терапии	После терапии	p	До терапии	После терапии	p
Затылочно-теменные	83,75±10,03	97,5±2,61	<0,05	83,75±10,03	96,25±2,26	<0,05
Теменные	90±11,08	97,5±4,52	<0,005	88,75±12,99	96,25±6,78	<0,005
Височные	90±18,09	94,25±10,4	<0,05	93,75±11,31	94,25±10,4	<0,05
Височно-теменные	100±0	100±0	нд.	100±0	100±0	нд.

Примечание: нд. — недостоверно.

На основе данных, полученных в ходе инсулин-модифицированного ВТТГ, были построены кривые, которые более наглядно отражают процессы утилизации глюкозы, секреции инсулина и С-пептида в организме. В настоящем исследовании было обнаружено, что у пациентов только с АГ происходит замедление пика первой фазы секреции (фазы быстрого высвобождения) инсулина. В результате терапии ирбесартаном произошла нормализация секреции инсулина. У пациентов с АГ + МС отмечалось исходное снижение пика и задержка первой фазы секреции инсулина. Терапия ирбесартаном восстановила 1-ую фазу секреции инсулина по времени и степени выраженности (рисунок 6).

В группе больных АГ + СД-2 были нарушены обе фазы секреции инсулина в виде их отсутствия. Терапия ирбесартаном не повлияла на 1-ю фазу, однако значительно улучшила 2-ю фазу секреции инсулина (в плане повышения), за счет чего, вероятно, произошло значимое снижение гликемии у этих пациентов.

Влияние ирбесартана на липидный обмен

У пациентов только с АГ исходно уровни липидов крови были в пределах нормы и в результате терапии ирбесартаном значимо не менялись. До начала исследования содержание ОХС составило $4,94 \pm 0,77$ ммоль/л, через 24 недели терапии — $4,83 \pm 0,72$ ммоль/л, ТГ $1,45 \pm 0,92$ ммоль/л и $1,33 \pm 1,32$ ммоль/л, ХС ЛНП $3,18 \pm 0,81$ ммоль/л и $2,97 \pm 0,64$ ммоль/л соответственно. ЛВП находился также в нормальном диапазоне как до лечения

($1,21 \pm 0,33$ ммоль/л), так и после ($1,2 \pm 0,26$ ммоль/л).

У пациентов с АГ + МС на фоне терапии ирбесартаном произошло значимое улучшение большинства показателей липидного обмена. Уровень ОХС достоверно снизился с $5,78 \pm 1,13$ ммоль/л до $5,19 \pm 0,87$ ммоль/л ($p < 0,0005$). Исходно повышенные показатели ТГ существенно уменьшились с $2,18 \pm 1,1$ ммоль/л до $1,56 \pm 0,67$ ммоль/л ($p < 0,005$); ХС ЛНП снизился с $3,81 \pm 0,89$ ммоль/л до $3,37 \pm 0,72$ ммоль/л ($p < 0,0005$); концентрация ХС ЛВП повысилась с $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л до $1,09 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,005$).

У пациентов с АГ + СД-2 также отмечалось значимое улучшение большинства показателей липидного обмена. Уровень ОХС достоверно снизился с $6,47 \pm 0,71$ ммоль/л до $5,91 \pm 0,73$ ммоль/л ($p < 0,005$); ТГ с $2,86 \pm 1,64$ ммоль/л до $1,99 \pm 1,14$ ммоль/л ($p < 0,005$); ХС ЛНП с $4,54 \pm 0,7$ ммоль/л до $4,03 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,005$) ($p < 0,05$). Исходно сниженная концентрация ХС ЛВП повысилась с $0,65 \pm 0,22$ ммоль/л до $0,96 \pm 0,35$ ммоль/л ($p < 0,0005$).

Влияние ирбесартана на перфузию ПГМ

По результатам сцинтиграфии ГМ было выявлено, что у пациентов только с АГ имеются нарушения ПГМ обоих полушарий в лобно-теменных и затылочно-теменных отделах справа и слева. Терапия ирбесартаном в течение 24 недель значимо улучшила мозговой кровоток: достигнута нормализация ПГМ в затылочно-теменных областях слева и справа, левых те-

Таблица 3

Показатели ПГМ у пациентов с АГ + МС исходно и после 24-недельной терапии ирбесартаном (%)

Области перфузии	Левое полушарие			Правое полушарие		
	До терапии	После терапии	p	До терапии	После терапии	p
Затылочно-теменные	69,53±7,21	93,42±14,14	<0,05	74±10,92	93,61±8,54	<0,05
Теменные	76,58±14,4	94,21±13,42	<0,01	74,89±10,94	92,28±7,74	<0,01
Височные	84,72±13,66	94±13,42	<0,0005	91,11±15,1	94,72±10,21	<0,05
Височно-теменные	86,94±13,84	96,94±6,45	<0,005	88,06±13,08	92,78±10,32	<0,05
Лобно-височно-теменные	100±0	100±0	нд.	100±0	100±0	нд.
Лобно-теменные	77,78±12,97	91,17±13,12	<0,005	77,5±10,99	93,81±10,99	<0,0005

Примечание: нд. — недостоверно.

Таблица 4

Показатели ПГМ у пациентов с АГ + СД-2 исходно и после 24-недельной терапии ирбесартаном (%)

Области перфузии	Левое полушарие			Правое полушарие		
	До терапии	После терапии	p	До терапии	После терапии	p
Затылочно-теменные	67,5±5	79,33±8,67	<0,0005	69,5±4,42	80,83±7,64	<0,0005
Теменные	69,17±12,58	76,33±11,85	<0,005	65±4,26	80,5±13,47	<0,005
Височные	87,5±12,34	90±13,82	нд.	85±14,14	80,83±14,89	нд.
Височно-теменные	93,33±12,31	97,5±8,66	нд.	95±11,68	99,17±2,89	нд.
Лобно-височно-теменные	100±0	100±0	нд.	100±0	100±0	нд.
Лобно-теменные	74,17±10,19	78,33±14,35	нд.	68,83±3,59	70,83±6,34	нд.

Примечание: нд. – недостоверно.

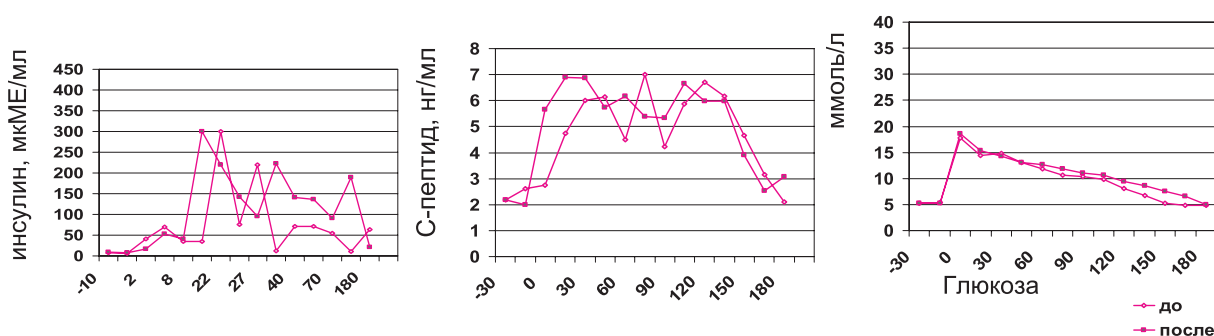


Рис. 6. Динамика ВТТГ у пациента только с АГ на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

менных и левых лобно-теменных областях (таблица 2, рисунок 10).

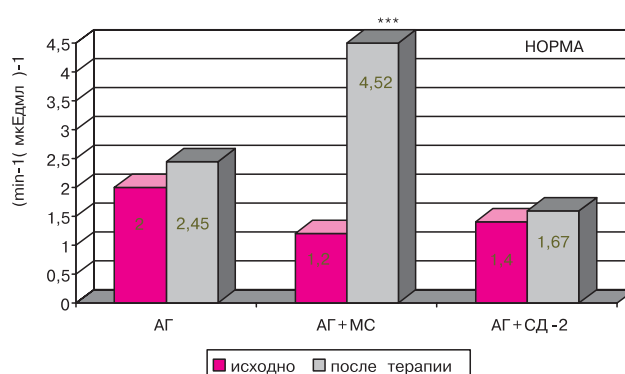
У больных АГ + МС исходные нарушения ПГМ были более выражены и затрагивали затылочно-теменные, теменные и лобно-теменные отделы справа и слева. На фоне терапии ирбесартаном произошло выраженное улучшение кровотока (таблица 3, рисунок 11).

У больных АГ + СД-2 наблюдались аналогичные по тяжести нарушения ПГМ, и состояние этих пациентов также улучшилось, хотя и в меньшей степени, чем у пациентов с АГ + МС (таблица 4, рисунок 12).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтвердили высокую антигипертензивную эффективность ирбесартана. В качестве монотерапии ирбесартан привел к достижению целевых уровней АД у 80% больных с АГ, у 70% больных АГ + МС и у 50% больных АГ + СД-2. Наиболее интересными оказались выявленные в данной работе метаболические эффекты ирбесартана.

Отмечалось достоверное снижение МТ у больных АГ + МС и больных АГ + СД-2. При этом показатель АО – ОТ снижался значительно во всех 3 группах. Очевидно, что МТ уменьшалась за счет сокращения висцерального жира, который посредством биологически активных веществ, вырабатываемых в его адипоцитах, при-



Примечание: *** - p<0,0005

Рис. 5. Динамика чувствительности к инсулину на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

нимает участие в метаболизме углеводов, липидов и влияет на чувствительность к инсулину.

Содержание глюкозы натощак и постприандиально, а также ОХС, ХС ЛНП и ТГ снижались достоверно у больных АГ + МС и АГ + СД-2; снижение было тем очевиднее, чем выше были исходные показатели. У этих же пациентов значительно повышался уровень ХС ЛВП.

ГИ исходно наблюдалась у пациентов только с АГ и у пациентов с АГ + МС, тогда как показатели инсулина у больных АГ + СД-2 были ниже нормальных значений, что подчеркивает необратимые изменения (истощение) β-клеток поджелудочной железы при СД. Снижение чувствительности к инсулину отмечалось не только у больных АГ + МС и АГ + СД-2, но и у

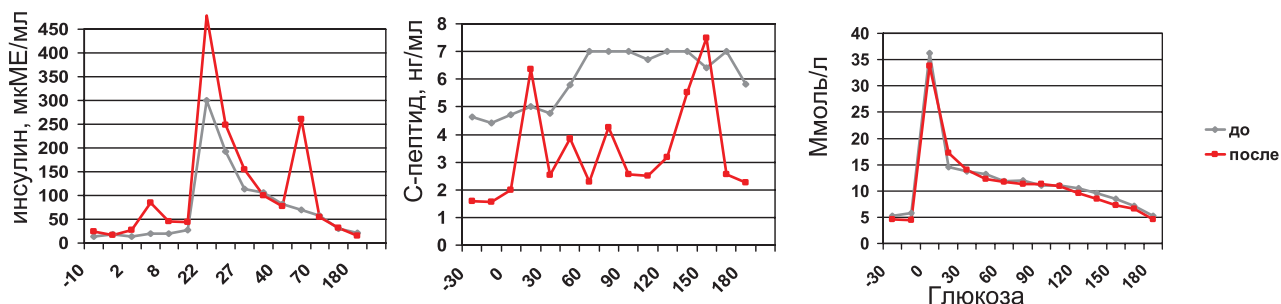


Рис. 7 Динамика ВТТГ у пациента с АГ+МС на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

60% больных АГ без ожирения и явных метаболических нарушений. Этому факту есть подтверждение в литературных источниках, в которых было установлено, что у части больных с эссенциальной АГ имеют место ГИ и ИР [15]. Действительно, при АГ в связи с повышением общего периферического сосудистого сопротивления, может нарушиться доставка глюкозы к периферическим тканям и, таким образом снизиться ее утилизация и развиваться ИР [1].

Терапия ирбесартаном оказала позитивное влияние на показатели инсулина, чувствительности к инсулину, а также фазы секреции инсулина во всех трех исследуемых группах пациентов. Однако это влияние качественно различалось в каждой из групп.

На фоне терапии ирбесартаном существенно уменьшилась ГИ у больных только АГ и у больных АГ + МС, в то время как исходно сниженный постпрандиальный уровень инсулина

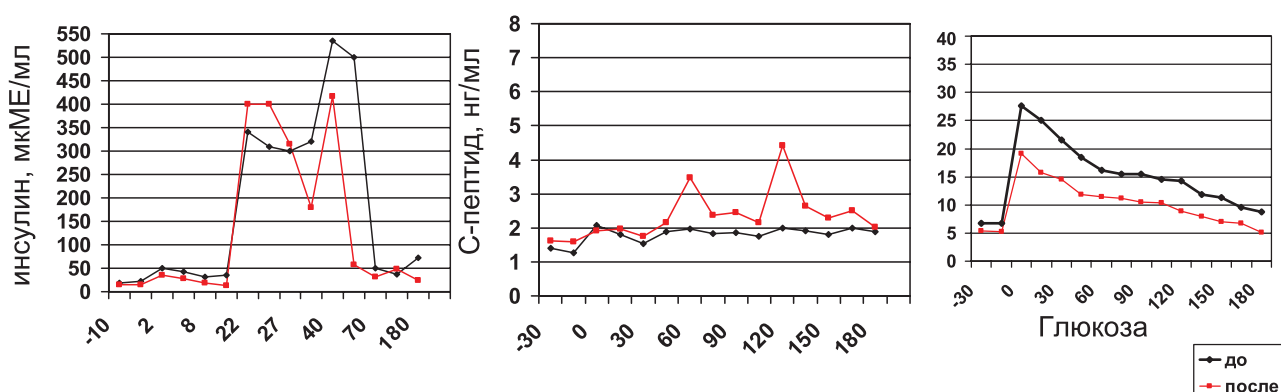
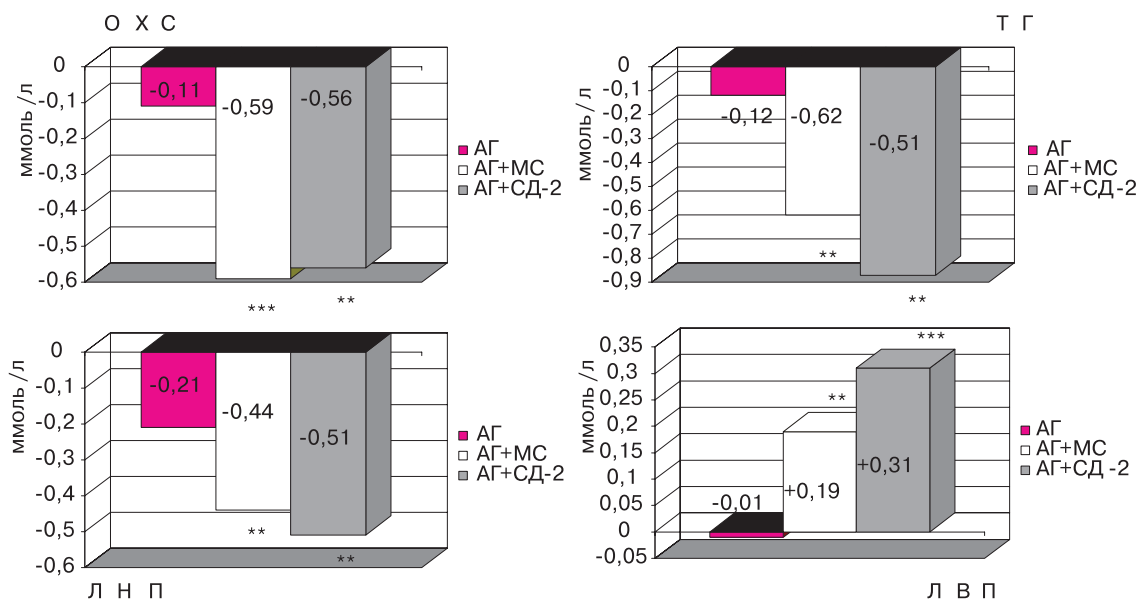
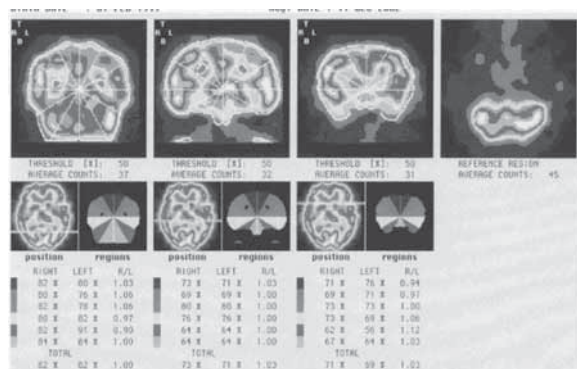


Рис. 8 Динамика ВТТГ у пациента с АГ+СД-2 на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

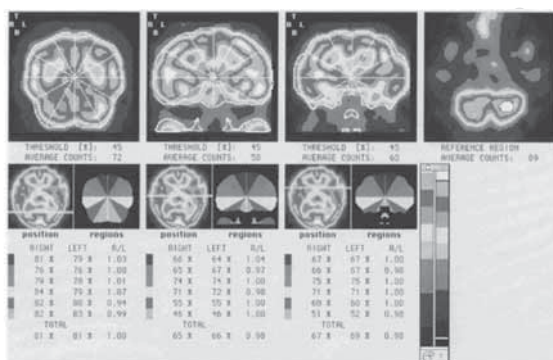


Примечание: * $p < 0,005$; ** $p < 0,0005$.

Рис. 9 Динамика показателей липидного обмена на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.



Исходно



После лечения

	Исходно	Через 24 недели
Затылочно -теменные	↓	Норма
Лобно-теменные	↓	норма

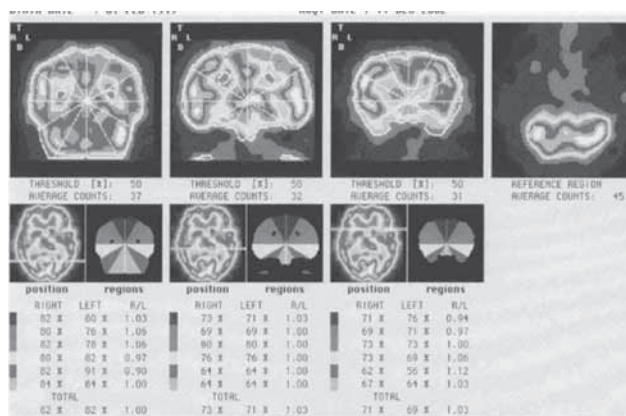
Примечание: Норма – 100%; ↓ - снижение на 10%.

Рис. 10 Динамика ПГМ у пациентов только с АГ на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

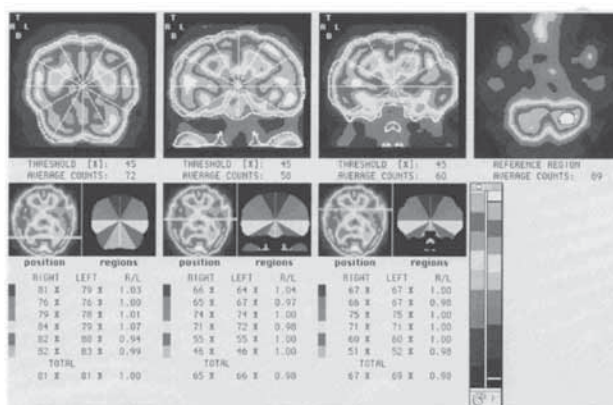
у больных АГ + СД-2 значительно повысился. Показатель чувствительности к инсулину более значимо вырос у больных АГ + МС, что подтверждает обратимость изменений у этой категории больных.

Наиболее значимыми представляются результаты динамики фаз секреции инсулина в каждой из 3 групп пациентов. У больных только АГ 1-я фаза секреции инсулина была достаточно выраженной, однако отмечалась задержка во времени ее появления. Терапия ирбесартаном вернула в нормальные временные параметры 1-ю фазу секреции инсулина у больных этой группы.

У больных АГ + МС также была нарушена 1-я фаза секреции инсулина, пик которой был слабо выражен. На фоне терапии ирбесартаном произошло восстановление достаточного пика секреции инсулина.



Исходно



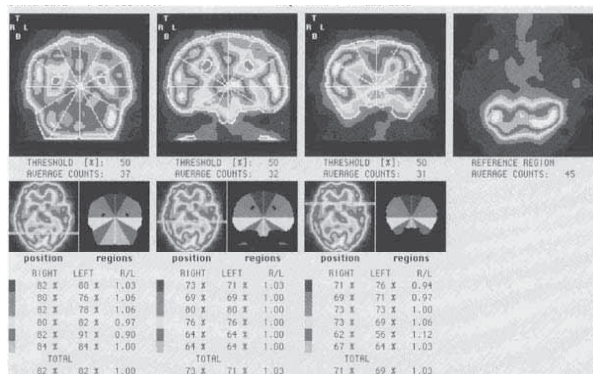
После лечения

	Исходно	Через 24 недели
Затылочно -теменные	↓↓↓	↓
Теменные	↓↓↓	↓
Височные	↓↓	↓
Височно -теменные	↓↓	↓
Лобно-теменные	↓↓	↓

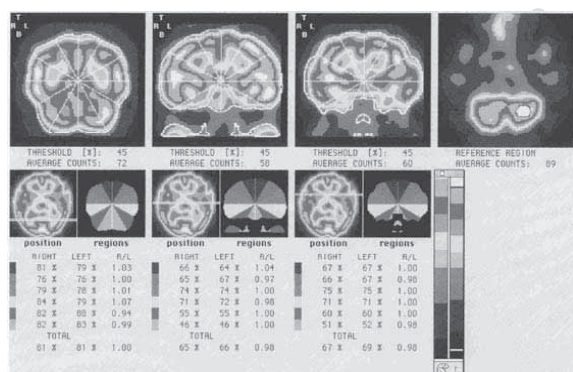
Рис. 11 Динамика ПГМ у пациентов с АГ+МС на фоне 24 недель терапии ирбесартаном

В группе больных АГ + СД-2 были нарушены обе фазы секреции инсулина в виде их отсутствия. Терапия ирбесартаном не повлияла на 1-ю фазу, однако значительно улучшила 2-ю фазу секреции инсулина (увеличилась его секреция), за счет чего, вероятно, произошло значимое снижение уровня гликемии у этих пациентов.

Результаты представленного исследования показали, что ирбесартан, кроме высокой антигипертензивной эффективности обладает дополнительными свойствами, позволяющими позитивно влиять на метаболические процессы, не зависящими от антигипертензивного эффекта. Вероятно, с одной стороны ирбе-



Исходно



После лечения

	Исходно	Через 24 недели
Затылочнo-теменные	↓↓↓	↓↓
Теменные	↓↓↓	↓↓
Височные	↓↓	↓↓
Височно - теменные	↓	↓
Лобно - теменные	↓↓	↓↓

Рис. 12 Динамика ПГМ у пациентов с АГ+СД-2 на фоне 24 недель терапии ирбесартаном.

сартан способен повышать чувствительность к инсулину, с другой — увеличивать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы (рисунок 13). Первое, возможно, связано с частичным взаимодействием с PPAR-гамма рецепторами висцеральной жировой ткани, что повышает секрецию адипонектина адипоцитами [16]. Недостаточная секреция адипонектина снижает чувствительность к инсулину. Повышение содержания адипонектина, в свою очередь, приводит к уменьшению секреции резистина и α -фактора некроза опухоли (α -ФНО), повышению активности транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-4) и липопротеинлипазы [17]. Все эти процессы снижают поступление в кровь свободных жирных кислот (СЖК), и, таким образом, повышает чувствительность периферических тканей к

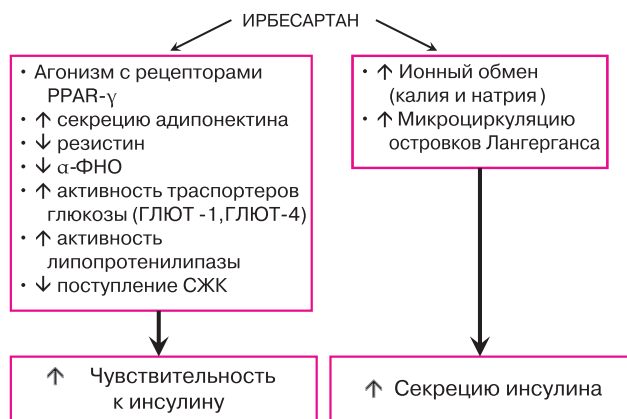


Рис. 13 Механизм действия ирбесартана.

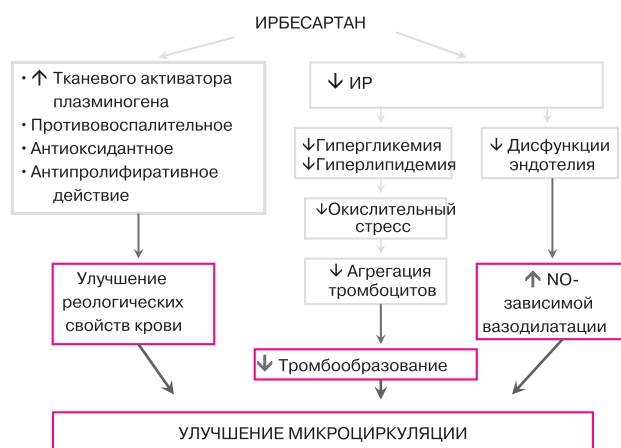


Рис. 14 Механизм влияния ирбесартана на перфузию ГМ.

инсулину [18], что было получено в представленной работе у больных АГ + МС (рисунок 13).

Повышение секреции инсулина на фоне приема ирбесартана, которое убедительно было продемонстрировано в настоящем исследовании у больных АГ + СД-2, вероятно, обусловлено его способностью улучшать ионный обмен [19] и микроциркуляцию островков Лангерганса поджелудочной железы [20] (рисунок 13).

В работе было получено значимое улучшение микроциркуляции ГМ у всех больных на фоне приема ирбесартана. Вероятно, это также связано с несколькими причинами (рисунок 14). С одной стороны, ирбесартан повышает содержание тканевого активатора плазминогена и обладает противовоспалительным, антиокислительным и антипролиферативным действиями, что улучшает реологические свойства крови. С другой стороны, повышение чувствительности к инсулину и, как следствие, снижение гипергликемии и гиперлипидемии уменьшает окислительный стресс и агрегацию тромбоцитов, что в свою очередь препятствует

тромбообразованию. Снижение ИР улучшает функцию эндотелия сосудов и оксид азота (NO)-зависимую вазодилатацию.

Таким образом, очевидно из результатов настоящего исследования и данных литературы, что ирбесартан является идеальным препара-

том для лечения АГ, в т.ч. у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Препарат, наряду с высокой антигипертензивной активностью, обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами и органопротективными свойствами.

Литература

1. И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. Метаболический синдром. Москва «Media Medica» 2004.
2. Vague J, Vague P, Tramon M, et al. Obesity and diabetes. Acta Diabetol Lat 1980; 17: 87-99.
3. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
4. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. J Hypertens 2003; 21: 1761-9.
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high risk of cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.
6. Mimran A, Ruilope L, Kerwin L, et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens 1998; 12: 203-8.
7. Gaudio C, Ferri FM, Giovannini M, et al. Comparative effects of irbesartan versus amlodipine on left ventricular mass index in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42(5): 622-8.
8. Stumpe KO, Haworth D, Hoglund C, et al. Comparison of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan with atenolol for treatment of hypertension. Blood Press 1998; 7(1): 31-7.
9. Kassler-Taub K, Littejohn T, Elliott W, et al. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild-to-moderate hypertension. Irbesartan/Losartan Study Investigators. Am J Hypertens 1998; 11(4Pt 1): 445-53.
10. Pouleur HG. Clinical overview of irbesartan: a new angiotensin II receptor antagonist. Am J Hypertens 1997; 10(12 Pt 2): 318S-24.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
12. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, et al. Selective Angiotensin II Receptor Antagonism Reduces Insulin Resistance in Obese Zucker Rats. Hypertension 2001; 38(4): 884-90.
13. Schupp M, Jørgen J, Clasen R, et al. Angiotensin Type 1 Receptor Blockers Induce Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activity. Circulation 2004; 109: 2054-7.
14. Fogari R, Mugellini A, Poletti L, et al. Effects of celipropol, irbesartan and lisinopril on insulin sensitivity in non diabetic hypertensive patients. J Hypertens 1999; 17(Suppl. 3): S200-4.
15. Ferranini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity. Hypertension 1997; 30: 1144-9.
16. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, et al. PPAR γ -Activating Angiotensin Type-1 Receptor Blockers Induce Adiponectin. Hypertension 2005; 46: 137-43.
17. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003; 26: 2442-50.
18. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. Hypertension 2003; 42: 76-81.
19. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Insulin resistance versus insulin deficiency: which one comes first? The old question revisited. In: Di Mario U, Leonetti F, Pugliese G, et al., editors. Diabetes in the New Millennium. New York: Wiley & Sons 2000; 101-13.
20. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia 2003; 46: 3-19.

Поступила 21/12-2006
Принята к печати 28/12-2006

Использование ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования

Б.А. Татарский

НИИ кардиологии имени В.А.Алмазова Росздрава. Санкт-Петербург, Россия

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in atrial fibrillation prevention after coronary bypass surgery

B.A. Tatarsky

V.A. Almazov Research Institute of Cardiology, Federal State Agency for Health and Social Development. St. Petersburg, Russia

Цель. Изучить влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) на предсердную аритмогенность пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Обследованы 50 больных ИБС, перенесших операцию КШ. Все пациенты были разделены на две группы. I группу составили 25 больных с эпизодами фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе, которые принимали ω -3 ПНЖК в дозе 2 г/сут. в течение недели до и 7 дней после КШ. В контрольную группу (II) вошли 25 больных без ФП в анамнезе и не принимавшие ω -3 ПНЖК. Для определения нарушений предсердного проведения использовался неинвазивный метод чреспищеводной электрографии высокого разрешения.

Результаты. У пациентов II группы в ранние сроки после КШ в 7 (28%) случаях регистрировали ФП. У пациентов, лечившихся ω -3-ПНЖК, пароксизмы ФП зарегистрированы на 2-3 сутки у 4 пациентов (16%). Клиническая симптоматика была менее выраженной по сравнению с пациентами из контрольной группы. Ни в одном случае не потребовалось выполнение кардиоверсии, все пароксизмы спонтанно купировались. В группе пациентов, принимавших ω -3-ПНЖК, отмечали ускорение проведения возбуждения по правому и левому предсердиям.

Заключение. Назначение ω -3-ПНЖК пациентам с риском возникновения ФП после КШ сопровождается снижением частоты развития аритмии, склонностью к самостоятельному купированию, меньшей выраженностью гемодинамических нарушений. Добавление ω -3 ПНЖК к стандартной терапии пациентам после КШ эффективно и безопасно.

Ключевые слова: ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, послеоперационная фибрилляция предсердий.

Aim. To assess omega-3-polyunsaturated fatty acids (ω -3-PUFA) effects on atrial arrhythmogenicity in patients with coronary heart disease, who underwent coronary bypass surgery (CBS).

Material and methods. In total, 50 patients, who underwent CBS, were examined. All participants were divided into two groups. Group I included 25 patients with atrial fibrillation (AF) episodes in anamnesis, who were administered ω -3-PUFA (2 g/d) one week before and 7 days after CBS. Group II, control group, included 25 patients without AF in anamnesis, who did not receive ω -3-PUFA. Atrial conduction abnormalities were registered by non-invasive, high-definition transesophageal electrocardiography.

Results. In Group II, 7 AF cases (28%) were registered during early post-CBS period. AF paroxysm incidence was maximal in the first two days after CBS. In Group I, AF paroxysms were registered in 4 patients (16%), on Day 2-3 after CBS. Clinical symptoms were less severe in Group I than in Group II: in the former, two patients had asymptomatic AF episodes. No AF cases required cardioversion, terminating spontaneously. Group I patients demonstrated increased right and left atrium conductivity.

Conclusion. In patients with post-CBS AF risk, ω -3-PUFA therapy was associated with arrhythmia risk reduction, spontaneously terminating AF episodes, and less severe hemodynamic disturbances. Adding ω -3-PUFA to standard therapy is effective and safe in CBS patients.

Key words: ω -3-polyunsaturated fatty acids, coronary heart disease, coronary bypass surgery, post-surgery atrial fibrillation.

Проблема фибрилляции предсердий (ФП) в последнее десятилетие стала одной из актуальнейших в хирургии сердца. В настоящее время установлено [1,2], что ФП является наиболее распространенной аритмией в популяции. Преобладание этой аритмии увеличивается с возрастом и составляет < 1% в возрасте 50 лет и 9-10% в возрасте 80 лет [3,4]. Другие факторы риска (ФР) возникновения ФП включают артериальную гипертензию (АГ), застойную сердечную недостаточность (ЗСН), патологию клапанов, сахарный диабет, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе [5,6]. Естественно, что эта аритмия является наиболее частым осложнением после кардиохирургических вмешательств, и возникновение ФП ассоциируется с увеличением смертности.

Частота данного нарушения ритма после кардиохирургических операций значительно варьирует от 10% до 65% по данным различных авторов [6,7] в зависимости от критериев диагностики, типа послеоперационного мониторинга (интермитирующий или постоянный), а также от особенностей пациентов, перенесших оперативное вмешательство. В исследованиях последнего десятилетия отмечается, что от 25% до 40% больных, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ), имеют это осложнение [8,9]. При этом указывается, что у пациентов, перенесших клапанную коррекцию либо сочетанную операцию, распространенность ФП значительно выше. Наиболее часто послеоперационная ФП возникает в течение первых 5 дней с пиком развития на 2-3 сутки после вмешательства.

По данным зарубежных исследователей для большинства пациентов послеоперационная ФП — доброкачественное осложнение [7,9]. Тем не менее, у пациентов с послеоперационной ФП могут возникнуть такие осложнения, как ИМ, ЗСН и дыхательная недостаточность. Послеоперационная ФП может способствовать развитию инсультов, удлинению периода госпитализации, а, следовательно, увеличению стоимости лечения [10].

Несмотря на то, что имеется недостаточно информации о дальнейшем течении (после выписки) ФП, в основном риск возникновения этой аритмии уменьшается в течение 1 месяца после операции. Частота возникновения ФП не изменяется при улучшении анестезиологического пособия и хирургической техники.

Терапия пациентов с послеоперационной суправентрикулярной аритмией, в частности ФП, до настоящего времени не стандартизирована. Во многих клинических исследованиях оценивалась эффективность различных вариантов фармакологического и нефармакологического лечения для профилактики возникновения ФП. Однако лишь немногие из них представили статистически достоверные результаты и, следовательно, были убедительны. До настоящего времени существуют определенные разногласия относительно методов предотвращения послеоперационной ФП.

В большинстве случаев терапия ФП после операции КШ остается симптоматической, включая медикаментозное лечение и назначение антикоагулянтов. Традиционная тактика лечения впервые возникшей и рецидивирующей формы ФП сводится к медикаментозной или электрической кардиоверсии (КВ) и поддерживающей антиаритмической терапии (ААТ). Одни антиаритмические препараты (ААП) могут быть более эффективны для контроля частоты, другие — для восстановления и поддержания синусового ритма (СР). Каждый из этих препаратов полезен у определенной группы больных и требует специального контроля.

Протекторная ААТ также имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических или внесердечных побочных эффектов. Эти ограничения в применении ААП привели, с одной стороны, к использованию немедикаментозных методов лечения, с другой — к разработке специфических терапевтических стратегий, направленных на предотвращение развития электрофизиологической среды, поддерживающей аритмию.

Одним из перспективных и многообещающих направлений является применение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК). В начале 80-х годов Dyerberg J. и Bang H. выявили связь крайне низкого уровня сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у жителей Гренландии с потреблением большого количества морепродуктов с высоким содержанием ω -3 ПНЖК. Было установлено, что в плазме крови жителей Гренландии, по сравнению с датчанами, регистрировалась более высокая концентрация эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот при низком содержа-

нии линолевой и арахидоновой. Позже эти данные были подтверждены результатами крупных, эпидемиологических обследований [11]. В 1999г опубликованы результаты многоцентровых исследований, проведенных GISSI (Gruppo Italianj per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico) - Prevenzione Coordinating Centre [12], которые подвели черту в дискуссиях о перспективности этого направления в кардиологии. Рандомизированное, двойное слепое исследование эффективности применения ω -3-ПНЖК (1 г/сут. на протяжении 3,5 лет) у 11 324 больных, перенесших ИМ, показало, что даже при использовании рациональной диеты, современного лечения (аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, статины) включение в терапию ω -3 ПНЖК сопровождалось снижением смертности от всех причин — снижение риска на 20% ($p=0,01$) и внезапной смерти (ВС) — снижение риска на 45% ($p=0,0006$), числа случаев повторного ИМ. В 2005г были опубликованы результаты исследования, согласно которым потребление жирных сортов рыбы, богатых длинноцепочечными ω -3 ПНЖК может уменьшать риск возникновения ФП [13]. Возможно, это связано со снижением артериального давления (АД), улучшением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Целью данного исследования являлось изучение влияния ω -3 ПНЖК на предсердную аритмогенность пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших операцию КШ.

Материал и методы

В клинике Санкт-Петербургского НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова были обследованы 50 больных ИБС в возрасте 50-65 лет, перенесших операцию КШ. Диагноз основного заболевания устанавливали на основании комплексного клинического обследования, включая лабораторные методы исследования: клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов. Инструментальные методы исследования сердца включали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. Для диагностики ИБС использовались велоэргометрия (ВЭМ), чреспищеводный ишемический тест, стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) с физической нагрузкой (ФН). Для исключения патологии клапанного аппарата, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, величины фракции выброса (ФВ) и минутного объема (МО) кровообращения производилась двухмерная ЭхоКГ — секторальное сканирование и исследова-

ние в М-режиме на аппарате CFM-750 фирмы «Сонотрон» (Германия). Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки, а в ряде случаев применялась спиральная компьютерная томография сердца.

Суточное мониторирование (СМ) ЭКГ в большинстве случаев производилось с помощью аппарата «Кардиотехника-4000» (Инкарт, Санкт-Петербург). Для неинвазивной оценки нарушений предсердного проведения возбуждения использовался автоматизированный комплекс чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЭФИ) сердца «Astrocard-Polysystem-EP/L» (ЗАО Медитек, Москва). После полной отмены всех препаратов, влияющих на предсердное проведение, натошак, в положении лежа или сидя, пациенту вводили через носовой ход биполярный электрод в пищевод на глубину 35-45 см. Оптимальную локализацию электрода определяли по максимальной амплитуде и двухфазной форме зубца Р с положительной начальной фазой при регистрации чреспищеводной электрограммы (ЧП ЭГ) на дистальном контакте электрода. Производилась униполярная регистрация ЭГ с дистального и проксимального контактов электрода и биполярная, при которой активный электрод регистратора подключался к дистальному контакту, а пассивный к проксимальному. Запись синхронно вводили в память компьютера. Анализ ЧП ЭГ осуществляли при скорости развертки 100-400 мм/с, чувствительности от 20 до 100 мм/мВ и последующего ручного измерения временных интервалов с помощью визиров. При регистрации и анализе ЧП фильтрованной ЭГ применялись фильтры высоких и низких частот в диапазоне 0,5-40 Гц. Время проведения возбуждения правого предсердия (ПП) определяли от начала восходящего колена первой положительной волны (пре-Р-зубец) до точки пересечения нисходящего колена этой волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала. Время межпредсердного проведения возбуждения измеряли от точки пересечения нисходящего колена первой положительной волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала до пересечения этого интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р. Время проведения возбуждения левого предсердия (ЛП) определяли от точки пересечения косовосходящего пре-Р-интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р до вершины второго спайка Р-зубца. Время внутрипредсердного проведения возбуждения вычисляли от начала восходящего колена первой положительной волны пре-Р-зубца до вершины второго спайка Р-зубца.

Всем больным выполнена хирургическая, прямая реваскуляризация миокарда — аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ) и маммарокоронарное шунтирование (МКШ). В отделении интенсивной терапии использовался продленный мониторинг ЭКГ или холтеровское мониторирование (ХМ) для детекции ФП, после перевода ежедневно регистрировались ЭКГ или ХМ. Период наблюдения составил 1 месяц после операции. С учетом поставленной задачи все обследованные пациенты были разделены на две группы. I группу составили 25 больных, имевших в анамнезе эпизоды ФП, которые принимали ω -3 ПНЖК (Омакор®, Солвей Фарма, Германия) в дозе 2 г/сут. в течение недели до и 7 дней после операции. Контрольную группу (II) составили 25 пациентов без ФП в анамнезе и не получавших ω -3 ПНЖК. Больные обеих групп принимали стандартную терапию, включающую β -адреноблокаторы. При возникновении эпизода

ФП терапия была направлена на купирование пароксизма и последующую профилактику.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica. Достоверность различия рассчитывали с помощью теста Фишера; уровень значимости считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении обеих групп пациентов не отмечено достоверных различий по среднему возрасту, исходному уровню АД, количеству и локализации поражений коронарного русла, значению ФВ, диаметра ЛП, уровню липопротеидов низкой плотности (ЛНП), предыдущему приему β -адреноблокаторов.

С учетом поставленной задачи пациенты I группы с эпизодами ФП в анамнезе, но не получавших постоянную ААТ, принимали ω -3 ПНЖК. Пациенты II группы не имели в анамнезе эпизодов ФП и были свободны от приема ω -3 ПНЖК.

Распространенность различных нарушений ритма сердца в интра-и послеоперационном периодах КШ представлена в таблице 1. При анализе интраоперационного аритмологического статуса из 25 пациентов I группы у 21 (84%) больного в течение всей операции регистрировался СР и отсутствовали вновь выявленные аритмии. Из 4 (16%) пациентов с интраоперационным нарушением сердечного ритма в 2 случаях отмечено развитие преходящей атриовентрикулярной (АВ)-блокады, не потребовавшей проведения электрокардиостимуляции (ЭКС). В остальных случаях регистрировалась желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) невысоких градаций.

У больных II группы во время интраоперационного периода в 6 случаях (24%) регистрировалась ЖЭ высоких градаций, потребовавшая введение лидокаина и в 3 (12%) случаях — возникновение АВ-блокады II-III степеней (у 2 больных потребовалась временная ЭКС). Стойкая АВ-блокада III степени с необходимостью длительной стимуляции в послеоперационном периоде отмечена у 1 больного.

Анализ послеоперационного периода показал, что у пациентов контрольной группы (без анамнеза ФП до операции) в ранние сроки после КШ в 7 (28%) случаях регистрировали ФП. Наиболее часто пароксизмы ФП развивались на 1-2 сутки после КШ. Первые 24 часа после операции ФП наблюдали у 2 пациентов, в последующие 24 часа еще в 3 случаях, что

суммарно составило 71% от общего количества пациентов с ФП. Основными проявлениями ФП были: общая слабость (80%), неритмичное сердцебиение (70%), головокружение (60%). Эпизоды потери сознания имели место в одном случае.

ФП в большинстве случаев не имела тенденции к самостоятельному прекращению и требовала дополнительных средств для купирования: медикаментозная или электрическая КВ. Четких временных характеристик и средней продолжительности эпизодов ФП представить невозможно, т. к. неоднозначным является время от начала приступа до его купирования.

Из 25 пациентов I группы со случаями ФП в анамнезе в раннем послеоперационном периоде пароксизмы ФП регистрировали на 2-3 сутки у 4 пациентов (16%). Выраженность клинической симптоматики была менее значительной по сравнению с пациентами контрольной группы, причем у 2 больных имело место бессимптомное течение ФП. Ни в одном случае не потребовалось проведение КВ; все приступы спонтанно купировались. Большинство эпизодов спонтанно проходили в течение 5-7 часов после возникновения, в одном случае спонтанное купирование нормосистолического варианта ФП произошло на 4 день после операции.

Таким образом, несмотря на то, что различие в сравнительных группах было статистически недостоверным ($p=0,31$), отмечались изменения характера течения послеоперационной ФП у пациентов с ФП в анамнезе (группа высокого риска) и принимавших ω -3 ПНЖК. Эти изменения имели определенную направленность по сравнению с больными контрольной группы: пароксизмы возникали реже (изменение частоты возникновения), переносились субъективно значительно легче, имели тенденцию к трансформации в бессимптомную форму.

Нарушения предсердного проведения до назначения ω -3 ПНЖК наблюдали у большинства больных I группы. Использование неинвазивного метода ЧП ЭГ высокого разрешения позволило выделить следующие составляющие: время внутрипредсердного проведения (ВВП) по ПП и ЛП, время межпредсердного проведения (ВМПП), общее время возбуждения предсердий (ОВВП). Анализ выделенных показате-

Таблица 1

Распространенность различных нарушений ритма сердца в интра- и послеоперационном периодах КШ

Нарушения ритма сердца	I группа (n=25)		II группа (n=25)		p
	1	2	1	2	
ФП, n (%)	-	4 (16%)	-	7 (28%)	p=0,31 н.д.
ЖЭ, n (%)	2 (8%)	3 (12%)	6 (24%)	8 (32%)	p ₁ =0,12; p ₂ =0,08 н.д.
АВ-блокада II-III ст., n (%)	2 (8%)	-	3 (12%)	-	p=0,64 н.д.

Примечание: 1 – интраоперационный период; 2 – послеоперационный период; * – достоверность различий по сравнению группой без ФП в анамнезе по χ^2 .

лей, характеризующих нарушение предсердного проведения, показал, что исходно в группе с эпизодами ФП в анамнезе и у больных контрольной группы с возникшей послеоперационной ФП, зафиксировано замедление проведение возбуждения по ПП и ЛП – $58,7 \pm 7,8$ мс и $60,3 \pm 5,2$ мс соответственно, ВМПП – $52,3 \pm 6,8$ мс и $55,3 \pm 7,4$ мс соответственно, ОВВП – $135,3 \pm 7,2$ мс и $139,1 \pm 6,5$ мс соответственно. Полученные результаты достоверно отличались по сравнению с больными без эпизодов ФП в анамнезе. Таким образом, такие параметры как ВМПП, ВППП, ВПЛП, ОВВП служат диагностическими надежными критериями, характеризующими аритмогенный субстрат ФП, и могут являться основой прогнозирования возможности возникновения ФП.

В группе пациентов использующих ω -3 ПНЖК, регистрировали изменения электрофизиологических параметров, характеризующих нарушения предсердного проведения. При первом контрольном исследовании отмечали изменения ВВП и ВМПП. Анализ показал, что в группе больных, принимавших ω -3 ПНЖК, отмечалось ускорение проведения возбуждения по ПП и ЛП – $43,5 \pm 4,2$ мс и $51,1 \pm 3,3$ мс соответственно, ВМПП – $41,3 \pm 3,2$ мс.

Оценка нарушения внутри- и межпредсердного проведения с помощью ЧП ЭГ подтвердила важность определения такого показателя, как ОВВП. У пациентов контрольной группы с развившейся ФП в раннем послеоперационном периоде значения ОВВП в конце исследования составили $135,2 \pm 6,3$ мс, что достоверно не отличалось от показателей в группе с ФП в анамнезе. Достоверное различие регистрировали у пациентов I группы с пароксизмальной формой ФП в анамнезе на фоне приема ω -3 ПНЖК – $119,1 \pm 6,3$ мс ($p < 0,0001$). Вероятно, что у больных с персистирующей формой ФП после восстановления СР с помощью КВ и последующего присоединения ω -3 ПНЖК к протективной ААТ, выявленные различия в пока-

зателях, характеризующих нарушения предсердного проведения, будут еще более выраженными. Будущие исследования у данной выборки больных представляются достаточно перспективными.

Причины снижения времени внутри- и межпредсердного проведения у пациентов с ФП после назначения ω -3-ПНЖК не совсем ясны. Не исключено, что изменения предсердного проведения обусловлены снижением предсердного давления, поскольку в настоящее время получены доказательства, что увеличение предсердного давления, изменяя рефрактерность предсердий, способствует инициации ФП [14,15].

В пилотном исследовании не проводили измерения предсердного давления и ЭФИ с целью определения возможного участия эктопической активности легочных вен в генезе ФП, но высока вероятность того, что назначение ω -3 ПНЖК может снижать давление в ЛП и, как следствие, модулировать рефрактерность, а также уменьшать эктопическую активность.

По мнению большинства исследователей ФП возникает в результате прогрессирующего и комплексного патофизиологического процесса, который способствует активизации триггерных факторов и формирует электрофизиологический субстрат для поддержания аритмии [16,17]. Факторы, ответственные за возникновение ФП, включают пусковые механизмы, индуцирующие аритмию, и поддерживающий ее субстрат. Пусковые механизмы разнородны и не вызывают ФП в отсутствие других вспомогательных факторов. Традиционно механизм возникновения ФП рассматривается как множественные re-entry, которые движутся беспорядочно по всему предсердию. В свою очередь, возникновение re-entry обусловлено снижением рефрактерного периода клеток предсердия, замедлением проведения и увеличением массы кардиомиоцитов [18,19]. Поддержание ФП в свою очередь порождает даль-

нейшие электрофизиологические и структурные изменения миокарда предсердий. Такой процесс, определяемый как ремоделирование предсердий, еще больше способствует аритмогенезу.

В начале развития ФП тахи-индуцированная перегрузка миоцитов предсердий кальцием может появляться в случаях экспрессии гена, ответственного за регуляцию медленного кальциевого тока. Это приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий с целью компенсации кальциевой перегрузки за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что в свою очередь способствует множественным re-entry. Активация поперечно-полосатой мускулатуры фибриллирующих предсердий ведет к повышению уровня кальция в клетках миофиламентов и генерирует кальциевый ток, который обеспечивает поддержку последеполяризации и триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода — это две другие составляющие электрофизиологического ремоделирования [20]. С другой стороны, нарушения внутри- и межпредсердного проведения играют основную, а в ряде случаев ведущую роль в генезе инициации и поддержания ФП.

Механизмы антиаритмического действия ω -3 ПНЖК, предложенные различными исследователями [21,22], могут быть классифицированы следующим образом:

- модификация системы эйкозаноида;
- изменение состава ЖК мембраны фосфолипидов;
- прямой эффект неэстерифицированных ЖК на миокард;
- эффект ω -3 ПНЖК на инозитол-липидный цикл и сигнальные клетки;

- эффект ω -3 ПНЖК на Ca^{2+} -каналы;
- эффект ω -3 ПНЖК на ферменты и рецепторы.

Вероятно, что профилактика ФП после операции КШ, является результатом взаимодействия двух или более вышеперечисленных механизмов, и последовательность действия требует уточнения. Не исключено, что протекторный механизм ω -3 ПНЖК обусловлен модулированием каналов кальция L-типа в сарколемме кардиальных миоцитов, что предотвращает увеличение цитозольных свободных уровней кальция. Такая модуляция каналов Ca^{2+} , контролируя вход и выход кальция, обеспечивает нивелирование предсердной дисперсии рефрактерности.

Таким образом, представляется перспективным дальнейшие исследования определения места ω -3 ПНЖК в профилактике ФП после операции КШ.

Выводы

— Назначение ω -3 ПНЖК в дооперационном периоде пациентам с риском возникновения ФП после КШ сопровождается изменением течения ФП, склонностью к самостоятельному ее купированию, меньшей выраженностью гемодинамических нарушений.

— Добавление ω -3 ПНЖК к стандартной терапии пациентам после КШ является эффективным и безопасным методом лечения и профилактики.

— Возможным механизмом протекторного антиаритмического действия ω -3 ПНЖК является модулирование Ca^{2+} каналов L-типа в сарколемме кардиальных миоцитов и нивелирование местных электрофизиологических эффектов ангиотензина II в виде изменения ВВП и ВМПП возбуждения.

Литература

1. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. (Причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). Санкт-Петербург 1999.
2. Мерцательная аритмия. Под редакцией С.А. Бойцова. Санкт-Петербург 2001.
3. Almassi G, Schowalter T, Nicolosi A, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event. Ann Surg 1997; 226: 501-11.
4. Braunwald E. Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine (6th edition). Philadelphia 2001.
5. Eagle K, Guyton R, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery. JACC 1999; 34: 1262-347.
6. Jayam V, Flaker G, Jones J. Atrial fibrillation after coronary bypass: etiology and pharmacologic prevention. J Cardiovasc Surg 2002; 10(4): 351-8.
7. Thompson A, Hirsch G, Pearson G. Assessment of new onset postcoronary artery bypass surgery atrial fibrillation: current practice pattern review and the development of treatment guidelines. J Clin Pharm Ther 2002; 27: 21-37.
8. Maisel W, Rawn J, Stevenson W. Atrial fibrillation after cardiac surgery. Ann Intern Med 2001; 135: 1061-73.
9. Mathew J, Parks R, Savino J, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery: predictors, outcomes and resource utilization. JAMA 1996; 276: 300-6.

10. Ommen S, Odell J, Stanton M. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1429-34.
11. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association 2003.
12. GISSI-Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
13. Strauss M, Dorian P, Verma S. Fish Oil Supplementation and Arrhythmias. *JAMA* 2005; 294(17): 2165-6.
14. Siebert J, Rogowski J, Jagielak D, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 17: 520-3.
15. Zaman A, Archbold R, Paul E, et al. Atrial fibrillation after bypass surgery. A model for preoperative risk stratification. *Circulation* 2000; 101: 1403.
16. Kalman J, Munawar M, Howes L, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1709-15.
17. Hogue C, Hyder M. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 300-6.
18. Aranki S, Shaw D, Adams D, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94: 390-7.
19. Asher C, Miller D, Grimm R. Analysis of risk factors handicap development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 1998; 82: 892-5.
20. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
21. Demaison L, Blet J, Sergiel JP, et al. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on contractile function of hearts isolated from sedentary and trained rats. *Reprod Nutr Dev* 2000; 40: 113-25.
22. Pepe S, McLennan PL. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation* 2002; 105: 2303-8.

Поступила 02/08-2006
Принята к печати 22/08-2006

Клинические проявления и особенности ультразвуковой диагностики неспецифического аортоартериита при синдроме поражения ветвей дуги аорты

О.А. Сивакова¹, Н.М. Чихладзе¹, Т.В. Балахонова¹, В.И. Федорова^{1,2}, И.Е. Чазова¹

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава; ²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Clinical and ultrasound features of non-specific aorto-arteriitis and aortic arch branch syndrome

O.A. Sivakova¹, N.M. Chikhladze¹, T.V. Balakhonova¹, V.I. Fedorova^{1,2}, I.E. Chazova¹

Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development; 2I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Используя дуплексное сканирование, проанализировать клиническую симптоматику неспецифического аортоартериита (НАА) в зависимости от выявленных поражений дуги аорты.

Материал и методы. Обследованы 32 пациентки с НАА. 24 из них проведены дуплексное сканирование ветвей дуги аорты, оценка толщины комплекса интима-медиа в каротидном бассейне методом ультразвукового исследования высокого разрешения на аппарате Vivid 7 (GE, США). Все больные прошли клинико-неврологическое обследование с оценкой активности воспалительного процесса.

Результаты. Изолированное поражение ветвей дуги аорты (I тип НАА) выявлен у 6 (25%) из 24 пациентов, у 16 (66,7%) из 24 пациентов — III тип (поражение ветвей дуги аорты в сочетании с поражением торакоабдоминального ее отдела и висцеральных ветвей), у 2 (8,3%) из 24 — IV тип НАА (поражение любой локализации в сочетании с поражением легочной артерии). Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 18 (75%) из 24 больных. При I типе НАА АГ имела более мягкое течение, чем при остальных типах поражения. Для клинической картины характерны функционально-неврологические расстройства и эмоционально-аффективные нарушения. Поражение общих сонных артерий обнаружено у 19 (79,2%) из 24 больных, нарушение мозгового кровообращения (НМК) было отмечено только у 2 (8,3%) из 24.

Заключение. У больных НАА наблюдается высокая частота поражения брахиоцефальных артерий с вовлечением в патологический процесс общих сонных артерий. Вместе с тем, острое НМК у этих пациентов имеет место достаточно редко.

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит, артериальная гипертензия, дуплексное сканирование, брахиоцефальные артерии, клинико-неврологическое обследование.

Aim. With duplex scanning method, to compare clinical symptoms of non-specific aorto-arteriitis (NAA) to aortic arch pathology registered.

Material and methods. In total, 32 women with NAA were examined. Twenty-four patients underwent duplex scanning of aortic arch branches, carotid intima-media thickness measurement (high-definition ultrasound method; Vivid 7 device, GE, USA). All participants underwent clinical and neurological examination, with inflammation activity assessment.

Results. Isolated pathology of aortic arch branches (Type I NAA) was observed in 6 (25%) out of 24 patients; Type III NAA (pathology of aortic arch branches, thoraco-abdominal aorta, and its visceral branches) - in 16 (66,7%); Type IV NAA (pulmonary artery pathology, regardless of any other lesion location) - in 2 (8,3%). Arterial hypertension (AH) was diagnosed in 18 (75%) out of 24 participants. In Type I NAA, AH clinical course was milder than in Type III and IV NAA. Functional neurological and emotional-affective disturbances were typical for NAA. Common carotid artery pathology was registered in 19 (79,2%) patients, and cerebral blood flow pathology - in 2 (8,3%) out of 24 participants.

Conclusion. In NAA patients, brachiocephalic artery and common carotid artery pathology prevalence is relatively high. At the same time, strokes and transient ischemic attacks are rare.

Key words: Non-specific aorto-arteriitis, arterial hypertension, duplex scanning, brachiocephalic arteries, clinico-neurological examination.

Неспецифический аортоартериит (НАА) относится к числу сосудистых заболеваний, для которых характерно нарушение кровообращения в различных артериальных бассейнах. Одновременное множественное поражение артерий с образованием стенозов и окклюзий обуславливает многообразие клинических симптомов заболевания.

Выделяют ряд клинических синдромов, из комбинации которых складывается клиническая картина НАА. К ним относят: синдром общевоспалительных реакций, синдром поражения ветвей дуги аорты, коарктационный синдром, синдром вазоренальной гипертензии, синдром абдоминальной ишемии, синдром поражения бифуркации аорты, коронарный синдром, синдром аортальной недостаточности, синдром поражения легочной артерии, аневризматический синдром [1].

Наиболее частым проявлением НАА в России служит синдром поражения ветвей дуги аорты: частота вовлечения в патологический процесс брахиоцефальных артерий достигает 85% [2].

Обычно, диагностика поражений брахиоцефальных артерий на ранних этапах заболевания затруднена в связи с отсутствием патогномичных клинических симптомов, характерных для НАА, а также специфических признаков воспаления. На поздних стадиях, при появлении выраженных, гемодинамически значимых изменений сосудистого русла, диагностика НАА не столь сложна. Основную роль играют аускультация, определение пульсации на лучевых артериях, измерение артериального давления (АД) на обеих верхних и нижних конечностях.

Золотым стандартом в инструментальной диагностике НАА остается рентгеноконтрастная ангиография аорты и ее ветвей, позволяющая точно определить локализацию, степень и характер поражения сосудистого русла. Однако в настоящее время все большее значение приобретает применение таких неинвазивных методов диагностики как дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий, компьютерная (КТ) ангиография, магнитно-резонансная (МР) ангиография [3-5].

Особый интерес вызывает оценка характерных ультразвуковых (УЗ) критериев и особенностей НАА. ДС позволяет неинвазивно выявлять как самые ранние стадии заболевания артерии, так и с высокой точностью определить локализацию, степень выраженности и протяженность стенозирующих или окклюдующих изменений артериальной стенки [6]. Оценка с помощью ДС коллатерального кровообращения при НАА является важным диагностическим критерием, т. к. метод позволяет не только определить пути компенсации кровообращения, связанные с вовлечением виллизиева круга, но и визуализировать небольшие сосуды шеи, которые нередко принимают участие в заполнении внутренних сонных артерий (ВСА) при окклюзии общих сонных артерий (ОСА).

Цель настоящей работы – анализ клинических проявлений НАА в зависимости от выявленных поражений дуги аорты по данным ДС.

Материал и методы

Обследованы 32 женщины с подтвержденным в соответствии с принятыми диагностическими критериями НАА [7]. Средний возраст пациенток составил $43,6 \pm 13,8$ лет.

У всех больных на момент госпитализации оценивалась активность основного воспалительного процесса: определялся уровень СОЭ, концентрация С-реактивного белка (СРБ), содержание циркулирующих иммунных комплексов, антител к кардиолипину.

Все пациенты прошли детальное клиничко-неврологическое обследование.

Определение локализации и характера поражений артерий основывалось на проведении следующих методов: при УЗ обследовании брахиоцефальных артерий использовался аппарат Vivid 7 (GE, США). Всем больным выполняли ДС аорты и ее магистральных ветвей, включая экстракраниальные отделы брахиоцефальных артерий, подвздошно-бедренный сегмент, почечные артерии. Для оценки толщины комплекса интима-медия (ТИМ) в каротидных бассейнах применяли метод УЗ исследования (УЗИ) высокого разрешения.

Результаты и обсуждение

По результатам выполнения исследования синдром поражения ветвей дуги аорты обнаружен у 32 больных НАА. Характер клинических симптомов при данной локализации патологического процесса представлен в таблице 1.

Таблица 1

Клинические проявления НАА у больных с поражением ветвей дуги аорты

Клинические проявления	Количество пациентов, n (%)
Цереброваскулярные	
АГ	18 (75)
Головокружение	27 (84,4)
Головные боли	20 (62,5)
Шум в голове	19 (59,4)
Снижение памяти	16 (50)
Парестезии лица и конечностей	15 (46,9)
Эмоционально-аффективные	
Нарушение сна	17 (53,1)
Плаксивость	13 (40,6)
Раздражительность	13 (40,6)
Астения	7 (21,9)
Снижение фона настроения	5 (15,6)
Вертеброгенные	
Боли в позвоночнике	7 (21,9)
Неврологические проявления	
Горизонтальный нистагм	6 (18,8)
Атаксия в позе Ромберга	6 (18,8)
Оживление сухожильных рефлексов	6 (18,8)
Сглаженность носогубной складки	6 (18,8)
Разница зрачков	2 (8,3)
Парез лицевого нерва	1 (4,2)
Анизокория	1 (4,2)

Известно, что к клиническим проявлениям поражения ветвей дуги аорты относятся симптомы, связанные с ишемией верхних конечностей и головного мозга.

Преобладающей жалобой у обследованных больных НАА являлось головокружение, на которое жаловались 27 (84,4%) из 32 больных. Несистемные головокружения отмечены в 100% случаев; у 4 (15,4%) из 26 больных отмечалось сочетание несистемного головокружения с позиционным.

Ощущение шума в голове встречалось у 19 (59,4%) из 32 больных, снижение памяти — у

Таблица 2

Частота распространения поражений ветвей дуги аорты у больных НАА по данным ДС

Область поражения	Больные, n (%)
ОСА	19 (79,2)
Двусторонне поражение ОСА	12 (50)
ВСА	7 (31,8)
Двусторонне поражение ВСА	2 (9,09)
НСА	9 (40,9)
Двустороннее поражение НСА	6 (27,3)
Сочетанное поражение ВСА и НСА	7 (31,8)
ПКА	14 (28,6)
Двусторонняя окклюзия ПКА	4 (28,6)
Сочетанное поражение сонных и подключичных артерий	13 (54,7)

16 (50%); наличие эмоционально-аффективных расстройств (плаксивость, раздражительность, подавленное настроение) было выявлено у 13 (40,6%); 17 (53,1%) из 32 жаловались на нарушения сна. Инсомнические расстройства на фоне дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) при отсутствии эмоционально-аффективных расстройств наблюдались у 10 (58,8%) из 17 больных; при сочетании ДЭ с эмоционально-аффективными расстройствами инсомнии наблюдались у 4 (23,6%) из 17; у больных с эмоционально-аффективными расстройствами без признаков ДЭ — у 3 (17,6%) из 17 пациентов; жалобы на онемение лица и конечностей предъявляли 15 (46,9%) из 32 пациентов. У 1 из пациентов с наличием острого НМК (ОНМК) в анамнезе в бассейне левой средней мозговой артерии было выявлено нарушение чувствительности по гемипиту справа.

Жалобы на головные боли наблюдались у 20 (62,5%) из 32 пациентов с НАА. В 40% случаев (у 8 из 20 больных) головные боли ассоциировались с повышением артериального давления (АД), локализовались они преимущественно в затылочной области или диффузно по всей голове. По характеру встречались давящие головные боли, редко — пульсирующие или ноющие. В 60% (у 12 из 20 больных) головные боли не были связаны с АГ; 7 (35 %) из 20 пациентов жаловались на эпизодические головные боли напряжения, обычно осложненные дисфункцией перикраниальных мышц. Головные боли сосудистого генеза встречались у 5 из 20 (25%) пациентов; головные боли сосудистого генеза в сочетании с головными болями напряжения и вертеброгенными головными болями имели место в 3 (23,3%) из 7 случаев.

Таким образом, у пациентов с НАА клиническая картина преимущественно характеризовалась наличием функционально-неврологических расстройств в виде головных болей напряжения и эмоционально-аффективных нарушений, характерных для невротических расстройств, которые не являются следствием основного заболевания, но тем не менее существенно ухудшают качество жизни (КЖ) этих больных [8,9].

Параличи, парезы в момент осмотра всех наблюдаемых пациентов отсутствовали, несмотря на то, что у 3 (9,4%) из 32 в анамнезе зафиксировано (ОНМК).

Таблица 3

Изменение толщины стенки общих сонных артерий у больных НАА по данным ДС

	Передняя стенка		Задняя стенка		p
	Проксимальный отдел, мм	Дистальный отдел, мм	Проксимальный отдел, мм	Дистальный отдел, мм	
Правая ОСА	1,2±0,5	1,1±0,5	1,2±0,6	1,2±0,5	0,7
Левая ОСА	1,5 ±1,0	1,3±0,6	1,3±0,6	1,4±0,6	0,9

При анализе неврологического статуса обнаружена рассеянная, микроочаговая, неврологическая симптоматика: горизонтальный нистагм — у 6 (18,8%) из 32 больных, атаксия в позе Ромберга, оживление сухожильных рефлексов. У этих пациентов отмечалась легкая сглаженность носогубной складки (18,8%), у 2 (6,25%) из 32 — разница в размере глазных щелей, у 1 (3,1%) пациента — анизокория, у 1 (3,1%) больного из 32 с ОНМК в анамнезе — легкий парез лицевого нерва слева, нарушение чувствительности по гемитипу справа.

У 24 (75%) из 32 пациентов был установлен диагноз хронической цереброваскулярной болезни (ЦВБ) в виде ДЭ разной степени (ст.) тяжести: ДЭ I ст. — у 15 (62,5%) из 24 больных; ДЭ II ст. — у 7 (29,2%); ДЭ III ст. — у 2 (8,3%) из 24 больных. У 9 (28,1%) из 32 пациентов наблюдались явления хронической недостаточности кровообращения (НК) в вертебро-базиллярной системе в виде вестибулопатического и атаксического синдромов. У 3 (12,5%) из 24 больных с ДЭ в анамнезе имели место ОНМК, при этом в 1 случае в последующем, после своевременно проведенной хирургической коррекции (сонно-подключичное шунтирование) гемодинамически значимого стенозирования ОСА симптомов ДЭ не наблюдалось. На протяжении последующих 17 лет у этой пациентки проявления хронической ЦВБ отсутствовали, несмотря на текущий основной процесс.

У 13 (40,6%) из 32 пациентов выявлен сопутствующий остеохондроз позвоночника с преимущественным поражением шейного отдела, наличием мышечно-тонического болевого синдрома на шейном уровне, что также может быть причиной вертеброгенных головокружений и головных болей.

У всех больных с вертебробазиллярной недостаточностью клинические симптомы носили легкий, в единичных случаях умеренно выраженный характер, несмотря на наличие окклюзий или гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий, диагностированных визуализирующими методами (ДС, КТ ангио-

графия), и длительное течение НАА. Следует отметить, что у 5 (55,6%) из 9 пациентов вертебробазиллярная недостаточность сочеталась с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, что также могло вносить свой вклад в развитие клинической картины.

Основной жалобой пациентов, страдающих ишемией верхних конечностей, была слабость в руках, которая в настоящем исследовании выявлена у 30 (93,8%) из 32. Больные жаловались на парестезии верхних конечностей, которые были зафиксированы у 26 (81,3%). На высокую частоту таких симптомов при синдроме поражения ветвей дуги аорты указывают и другие авторы [2].

Из 32 больных НАА с выше рассмотренными клиническими симптомами у 24 пациенток сопоставили особенности симптоматики и течения заболевания с характером поражения артерий по результатам УЗИ брахиоцефальных артерий. В случаях поражения бассейнов различной локализации с диагностической целью использовались другие инвазивные и неинвазивные методы исследования: рентгеноконтрастная ангиография, КТ ангиография, МР ангиография аорты и ее ветвей.

Изолированное поражение ветвей дуги аорты — I тип НАА, в соответствии с принятой классификацией [7], обнаружено у 6 (25%) из 24 пациентов, у 16 (66,7%) — III тип (поражение ветвей дуги аорты в сочетании с торакоабдоминальным ее отделом и висцеральными ветвя-

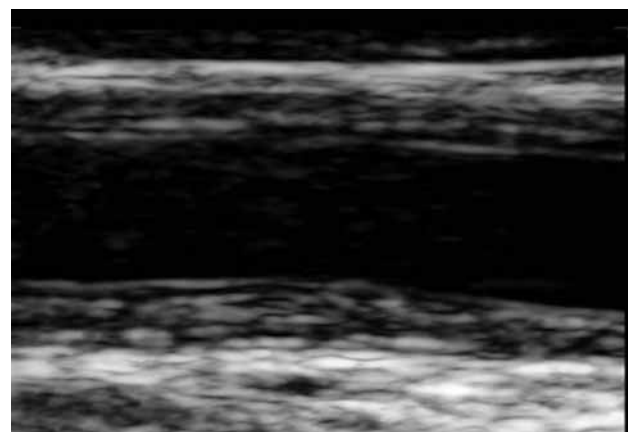


Рис. 1 УЗ изображение в В-режиме стенки ОСА при НАА.

ми), у 2 (8,3%) из 24 – IV тип НАА (поражение любой локализации в сочетании с поражением легочной артерии).

АГ была диагностирована у 18 (75%) из 24 пациентов. У всех больных, страдающих АГ, отмечен I или III тип течения НАА. При этом достоверно АД на руках определялось только у 2 (9,1%) из 22 больных. В связи с этим определение АД и его последующую коррекцию проводили с учетом уровня АД на ногах. При исследовании у пациенток с I типом НАА в 2 (33,3%) из 6 случаев АГ отсутствовала; у 3 (50%) диагностирована мягкая АГ и у 1 (16,7%) имели место высокие цифры АД ($>200/10$ мм рт.ст.) на ногах. У пациенток с III типом НАА высокие цифры АД наблюдали в 7 (58,3%) из 12 случаев; умеренная АГ зафиксирована у 5 (41,7%) пациенток.

Прослеживается зависимость эффекта антигипертензивной терапии от типа поражения артерий. У пациенток с I типом НАА и мягкой АГ АД корригировали назначением монотерапии, как правило, препаратами центрального действия или блокаторами кальциевых каналов (АК). У пациентки с I типом НАА и высоким АД для его снижения до целевого уровня потребовалось назначение комбинированной терапии препаратами центрального действия и АК. У пациенток с III типом НАА монотерапия была эффективна только у 3 (25%) из 12 пациенток при мягкой АГ. В остальных случаях коррекция АД требовала применения многокомпонентной антигипертензивной терапии, включая комбинации препаратов основных классов разного механизма действия. Полученные результаты свидетельствуют о более мягком течении АГ и лучшей медикаментозной коррекции АД у большинства пациентов с изолированным поражением ветвей дуги аорты, тогда как при сочетанном поражении с вовлечением торакоабдоминального отдела аорты течение АГ приобретает более тяжелый характер. По данным проведенного исследования синдром позвоночно-подключичного обкрадывания был выявлен у 3 (12,5%) из 24 пациенток; только в одном случае отмечались явления хронической НК головного мозга.

В настоящем исследовании поражение ОСА встречалось у 19 (79,2%) из 24 больных, при этом двустороннее поражение ОСА наблюдали у 12 (50%) (рисунок 1). Обращает на себя внимание, что, несмотря на высокую частоту распространения поражения данного бассейна НМК

было отмечено только у 2 (8,3%) пациентов. О невысоком проценте ОНМК у пациентов с тяжелыми по объему поражениями ветвей дуги аорты свидетельствуют результаты других исследований [2]. Данные особенности объясняются хорошими возможностями коллатерального кровообращения и тем, что в отличие от атеросклероза у больных с НАА отсутствует механизм атероэмболии из распадающихся атеросклеротических бляшек.

Поражение подключичных артерий (ПКА) определили у 14 (58,3%) из 24 больных, из них двусторонняя окклюзия ПКА зафиксирована у 4 (28,6%) из 14.

Сочетанное поражение сонных и подключичных встречалось у 13 (54,7%) из 24 пациенток. При этом встречались сочетания как гемодинамически значимых, так и гемодинамически незначимых поражений (таблица 2).

Систолический шум в подключичной области выслушивался у 14 (58,3%) из 24 больных с поражением ПКА и у 13 (54,7%) – с поражением ОСА.

У 22 больных при ДС брахиоцефальных артерий определялась толщина сосудистой стенки – ТИМ. Этот показатель позволяет оценить наличие участков начальных поражений сосудистой стенки у больных НАА. В таблице 3 представлены сравнительные данные толщины стенок ОСА в проксимальных и дистальных отделах.

Известно, что у больных НАА наиболее часто встречаются изменения стенок сосудов в проксимальных отделах [2]. В исследованной группе ТИМ в проксимальном участке правой ОСА достоверно не отличалась от дистального ($p=0,7$), слева эти показатели также достоверно не отличались ($p=0,9$).

В ходе настоящего исследования оценивалось вовлечение в патологический процесс наружной (НСА) и ВСА. Существует мнение об относительно редком поражении ВСА при НАА; вовлечение их в процесс наблюдается при множественном поражении ветвей дуги аорты [2]. В исследованной группе больных поражение ВСА обнаружено у 7 (31,8%) из 22 больных, из них двустороннее поражение внутренних сонных артерий выявлено у 2 (9,09%).

Анализ клинического течения НАА у пациентов с поражением ВСА свидетельствовал о более тяжелом клиническом течении заболевания: у 3 (42,9%) из 7 пациенток с поражением ВСА в анамнезе имели место ОНМК, транзиторные

ишемические атаки (ТИА). В среднем по группе ТИМ правой ВСА составила $0,7 \pm 0,3$ мм, левой — $0,2 \pm 0,4$ мм. У больных с поражениями ВСА ТИМ была справа — $1,2 \pm 0,2$ мм, слева — $1,4 \pm 0,3$ мм. Поражение НСА встречалось у 9 (40,9%) из 22 больных. В среднем ТИМ НСА справа составила $1,0 \pm 0,7$ мм, слева — $1,2 \pm 0,9$ мм. Поражение обеих НСА отмечено у 6 (27,27%) из 22 больных. Поражение как ВСА, так и НСА было зафиксировано у 7 (31,8%) из 22 больных.

ТИМ правой ПКА составила $1,4 \pm 0,8$ мм. В связи с трудностью доступа, исследование ТИМ левой ПКА было возможно только у 5 больных; при этом ТИМ в среднем составила $1,8 \pm 0,5$ мм. ТИМ стенки брахиоцефального ствола определяли у 13 больных, она составила $2,3 \pm 0,8$ мм.

Интерес представляет клиническое наблюдение в динамике на примере одной пациентки с исследованием ТИМ СА исходно и после курса противовоспалительной терапии метипредом 8 мг/сут. в течение 12 месяцев. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения ТИМ правой ОСА с 1,8 мм до 1,2 мм в ее проксимальном сегменте. Таким образом, исследование ТИМ артерий позволяет не только оценить характер структурных нарушений, но и судить о динамике обнаруженных изменений на фоне лечения.

Важным аспектом УЗИ при НАА является визуализация не только структуры артериальной стенки, но и окружающих тканей, что позволяет оценить степень распространенности процесса [10].

Помимо изучения состояния окружающих тканей, представляется необходимым оценивать «поступательное» движение артериальной стенки (вдоль оси артерии, например, ОСА). В здоровом сосуде регистрируется центробежное движение артериальной стенки под действием растягивающего пульсового давления. По мере развития атеросклеротического процесса амплитуда подобных движений угасает. При НАА регистрируется скользящее относительно окружающих тканей движение всего сосуда, что может свидетельствовать о вовлечении в процесс всех слоев артериальной стенки без развития паравазального воспаления. Этот вариант движения стенки был отмечен у всех 19 больных с изменениями в ОСА. Распространение воспаления на окружающие ткани может значительно снижать скорость подобного движения. Диагностическими признаками распространенности

воспаления за пределы артериальной стенки при ДС являются размытость, нечеткость контуров окружающих артерию паравазальной клетчатки, фасций и мышц [11]. В настоящем исследовании признаки распространения процесса на окружающие ткани у всех пациенток отсутствовали.

С целью определения взаимосвязи признаков поражения ВСА с показателями активности воспалительного процесса был проведен анализ зависимости возникновения поражения ВСА от давности заболевания, уровней СОЭ, СРБ. Установлено, что поражение ВСА в исследованной группе больных НАА наблюдалось у пациенток с длительным течением заболевания — длительность анамнеза > 10 лет.

У всех больных с поражением ВСА наблюдали непрерывно-рецидивирующее течение НАА; зависимость поражения данного сосудистого бассейна от уровня показателей активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ) на момент проведения анализа выявить не удалось ($p < 0,05$). Отмечено, что повышение этих показателей встречалось только у больных с непродолжительным анамнезом заболевания (< 5 лет).

Заключение

Результаты проведенного исследования по анализу клинических проявлений, особенностей УЗ диагностики НАА при синдроме поражения ветвей дуги аорты свидетельствуют о важности ДС для определения изменений пораженных артерий. С помощью такого подхода можно определить ТИМ ОСА, судить о динамике изменений этого параметра на фоне проводимой терапии, оценить степень значимых нарушений в пораженных артериях и другие УЗИ изменения в сосудистой стенке и окружающих тканях.

АГ диагностирована у большинства (88,2%) больных НАА. При I типе НАА АГ отличается более мягким течением, лучше поддается терапии. Анализ характера клинических симптомов у данной группы больных свидетельствует о их полиморфизме и связи не только с поражением ветвей дуги аорты на фоне основного заболевания, но и с определенным вкладом в клиническую картину эмоционально-личностных характеристик больных и сопутствующих вертеброгенных расстройств.

У больных с поражением ВСА, по данным УЗИ чаще, чем при другой локализации развивается ОНМК, что может свидетельствовать о

более тяжелом клиническом течении болезни.

У больных НАА отмечается высокая частота поражения брахиоцефальных артерий с вовле-

чением ОСА в патологический процесс, однако ОНМК у таких пациентов наблюдается достаточно редко.

Литература

1. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. Москва «Медицина» 1979; 324 с.
2. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). Москва 2002; 223 с.
3. Jeffrey PG. New Techniques and application for magnetic resonance angiography. The Mount Sinai J of Med 2003; 70(6); 375-85.
4. Park JH. Conventional and CT Angiographic diagnosis of Takayasu arteritis. Int J Cardiol 1996; 54(Suppl): S165-71.
5. Salah D. Qanadli, Jean-Francois Sissakian, Paulo Rocha, et al. Takayasu's arteritis. Spiral CT Angiography Findings. Circulation 2000; 101: 345-7.
6. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, et al. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. Rheumatology 2002; 41: 496-502.
7. Lupi-Herera E, Sanches-Torres G, Varchushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. Am Heart J 1977; 93: 94-103.
8. Парфенов В.А., Алексеев В.В., Шварева И.С., Рыжак А.А. Головные боли у больных артериальной гипертензией. Клин геронт 2006;7(5-6): 3-9.
9. Валикова Т.А., Алифирова В.М. Инсульт: этиология, патогенез, классификация, клинические формы, лечение и профилактика. Сиб гос мед университет. Томск 2003; 44 с.
10. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск 2006; 205 с.
11. Кунцевич Г.И., Покровский А.В., Зотиков А.Е. и др. Ультразвуковые особенности неспецифического аортоартериита. Ультразвук функц диаг 2004; 3: 98-105.

Поступила 21/12-2006
Принята к печати 22/12-2006

Методические аспекты мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии среди населения Российской Федерации в ходе выполнения целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации на 2002-2008 гг.».

В.В. Константинов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Т.Н. Тимофеева, А.В. Капустина,
Ю.А. Баланова, В.М. Иванов, И.Н. Лельчук, Г.А. Муромцева

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

Methodical aspects of arterial hypertension epidemiology monitor- ing in Russian Federation population: Target Federal Program «Arterial hypertension prevention and treatment in Russian Federation, 2002-2008»

V.V. Konstantinov, S.A. Shalnova, A.D. Deev, T.N. Timofeeva, A.V. Kapustina, Yu.A.
Balanova, V.M. Ivanov, I.N. Lel'chuk, G.A. Muromtseva

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development.
Moscow, Russia

Статья посвящена методическим рекомендациям формирования выборки при различной численности населения в регионах, критериям оценки репрезентативности, а также стандартным методам выявления артериальной гипертонии (АГ), факторов риска, состояния органов-мишеней, сопутствующих заболеваний, оценке общего сердечно-сосудистого риска при выполнении программы мониторинга АГ в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации на 2002-2008гг».

Ключевые слова: артериальная гипертония, факторы риска, представительная выборка, репрезентативность, временные статистические формы, мониторинг эпидемиологической ситуации.

The article is devoted to methodical recommendations on sample selection in regions with varying population size; representativeness assessment criteria; standard diagnostic methods for arterial hypertension (AH), risk factors, target organ status, and concomitant pathology; total cardiovascular risk assessment, as a part of the Target Federal Program «Arterial hypertension prevention and treatment in Russian Federation, 2002-2008».

Key words: Arterial hypertension, risk factors, representative sample, representativeness, temporary statistic forms, epidemiology situation monitoring.

Информационная система мониторинга эпидемиологической ситуации (ИСМ ЭС) по артериальной гипертензии (АГ) среди неорганизованного населения на территории Российской Федерации (РФ) — система длительного наблюдения за изменениями, характеризующими динамику уровня артериального давления (АД), распространенности АГ и факторов риска (ФР), сопутствующих заболеваний и смертности за ряд лет. Исследования поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) определяют в динамике тенденции неблагоприятного ЭС по АГ, ее степень, стадию и прогноз.

Этапы исследования:

- Формирование представительной выборки из населения.
- Обследование выборки с целью выявления больных АГ с ФР и АКС (заболеваниями).
- Оценка степени тяжести АГ, общего риска, медикаментозного лечения и профилактических мероприятий.
- Наблюдение за смертностью в когорте мужчин и женщин, обследованной в 2003–2004 гг.

Формирование выборки из всей генеральной совокупности (общий массив жителей области, края, республики) — один из важнейших этапов массового обследования населения, позволяющий получить надежные (реальные) данные, характеризующие ЭС в отношении АГ в популяции в процессе динамического наблюдения. По причине организационной и экономической неэффективности, для отбора представительной выборки населения на региональном уровне не применяется простая случайная выборка. Отбор целесообразно производить, опираясь на существующие территориально-административные структуры — районы, избирательные участки и др., и он носит ступенчатый иерархический характер. Поскольку выполнение программы проходит на базе существующей системы лечебно-профилактических учреждений здравоохранения, первичной выборочной единицей (ПВЕ) определена районная (межрайонная) поликлиника, обслуживающая ~ 30 тыс. человек, или центральная районная больница в сельской местности (ЦРБ). Вторичной выборочной единицей (ВВЕ) считается врачебный участок, обслуживающий 1,5–2,5 тыс. населения, проживающего относительно компактно в городских или сельских населенных пунктах. В качестве третичной выборочной единицы (ТВЕ) отбирается домохозяйство (семья). Под домохозяйством (д/х) понимают группу лиц, не обязательно родственников, ведущих общее хозяйство и проживающих по одному адресу. Обследованию подлежат все взрослые лица отобранных д/х, достигшие 19-летнего возраста.

Обследование в регионах с численностью населения, $\leq 1,5$ млн. человек, предлагается проводить по следующему плану:

— Из общего списка всех городских и районных поликлиник (ЦРБ) области, получивших порядковые номера, отбирается 10 поликлиник (ПВЕ). Например, если в области насчитывается 60 поликлиник и 20 ЦРБ (всего 80), т.е. отбирается случайным (механическим) способом каждая 8 единица: 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72, 80.

— В каждой ПВЕ (поликлинике, ЦРБ) случайным способом отбирается по 4 врачебных участка. Пример: поликлиника обслуживает 20 врачебных участков; предварительно нумеруют и отбирают в выборку: 5, 10, 15 и 20 участки.

— С каждого врачебного участка случайно отбирается по 25 квартир или д/х. В среднем на участке 1000–1100 квартир, в выборку отбирают каждую 40 или 44 квартиру ($1000-1100/25=40-44$). Следовательно, общее количество квартир и д/х в выборке составит: $10 \text{ ПВЕ} \cdot 4 \text{ ВВЕ} \cdot 25 \text{ ТВЕ} = 1000$ квартир или д/х.

— Поскольку в каждой квартире (д/х) проживает семья, состоящая, в среднем из 2 взрослых человек, то предположительно, жителей в возрасте 19–64 лет для выборки должно быть, в среднем, не менее 2 человек в каждой квартире. Следовательно, размер выборки составит: $1000 \cdot 2 = 2000$ чел. При отклике не менее 80% численность обследованных составит 1600 чел.

Для населения с численностью $> 1,5$ млн. человек используются те же выборочные единицы: ПВЕ, ВВЕ и ТВЕ. При этом количество ПВЕ (поликлиник) увеличивается пропорционально численности населения, а численность ВВЕ и ТВЕ остается неизменной. Пример: для региона с численностью населения 2,3 млн. человек рекомендуется использовать следующий алгоритм расчета численности выборки:

— количество ПВЕ (количество поликлиник) — $2,3 / 1,5 \cdot 10 = 15$ — ПВЕ;

— количество ВВЕ (врачебных участков) — 4 в каждой поликлинике;

— количество ТВЕ (квартир, д/х) — 25;

— размер выборки — $15 \cdot 4 \cdot 25 = 1500$ квартир (д/х) или 3000 человек;

— в выборку случайно следует отобрать — $1000-1100/25=40-44$, т.е. каждую 40–44 квартиру;

— при отклике не менее 80% численность обследованных составит 2400 человек.

При наличии 10 и менее поликлиник (ЦРБ) в выборку включаются все поликлиники и увеличивается при отборе численность ВВЕ (терапевтических участков) и ТВЕ (квартир или д/х) с таким расчетом, что при умножении $\text{ПВЕ} \cdot \text{ВВЕ} \cdot \text{ТВЕ}$ численность выборки составила ~ 1000 (квартир или д/х) или численность населения в возрасте 19–64 лет — 2000 человек. При отклике не менее 80% численность обследованных составит 1600 человек.

Необходимо учесть, что любые попытки уклоняться от использования рандомизации при отборе

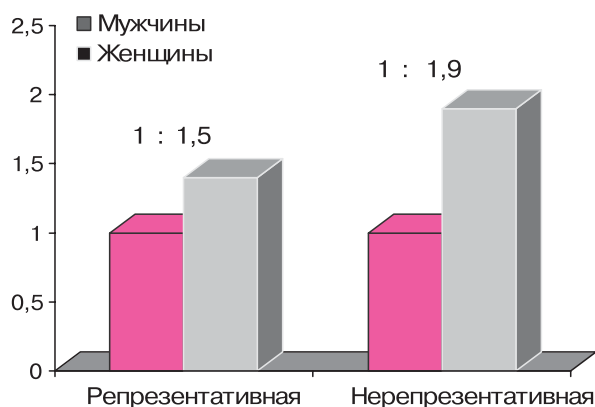


Рис. 1 Отношение числа обследованных мужчин к числу обследованных женщин в репрезентативной и нерепрезентативной части выборки.

ПВЕ, ВВЕ и ТВЕ приведут к отклонению от представительности, что, в конечном счете, станет основанием для предвзятого описания ситуации по АГ в регионе. Администрация региона и организаторы здравоохранения должны быть заинтересованы в правильной оценке ситуации для принятия обоснованных решений.

Следует прилагать усилия для повышения отклика при обследовании д/х. Отклик < 70% вряд ли даст хорошее представление о реальном положении дел с АГ.

Не следует производить замены д/х (адресов). Необходимо документировать мотивировки отказов от обследования. Если по адресу проживает > одной семьи, ведущей отдельное хозяйство (даже если это родственные семьи), следует обследовать случайно выбранную одну семью, например, семью, месяц рождения старшего по возрасту которой минимален (или максимален).

При формировании выборки не следует отбирать лиц, проживающих в общежитиях, воинских частях, находящихся в тюрьмах, психохроников и другие контингенты подобного рода, поскольку среди них миграция значительно больше, чем у «обычного» населения, и вряд ли тогда удастся наб-

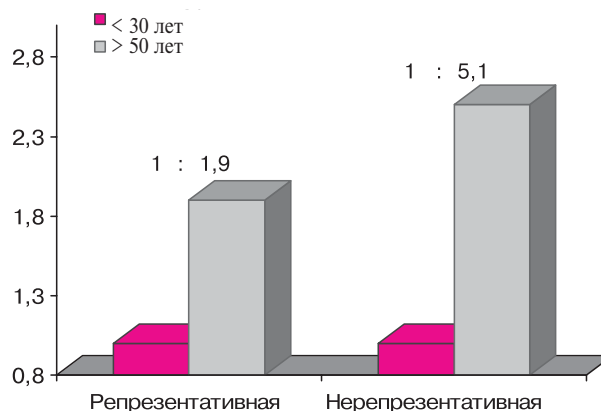


Рис. 2 Отношение числа обследованных лиц обоего пола старше 50 лет к числу обследованных лиц обоего пола моложе 30 лет в репрезентативной и нерепрезентативной части выборки.

людать за «конечными» точками у подобных контингентов.

При оценке материалов из регионов, проводимой с целью проверки правильности формирования представительной выборки, было установлено, что часть данных была собрана без учета эпидемиологических требований и поэтому не может быть использована для описания ЭС по АГ в регионе. В большинстве стандартных, эпидемиологических исследований, выполненных как в РФ, так и за рубежом, перед оценкой ЭС по хроническим неинфекционным заболеваниям предлагается процедура, позволяющая оценить соответствие выборки генеральной совокупности, что позволяет оценить обследованный массив на представительность (репрезентативность). Для этого используются следующие критерии:

- оценивается соотношение числа обследованных женщин к числу обследованных мужчин, которое в репрезентативной выборке должно составлять > 1,5;

- оценивается соотношение числа обследованных лиц старшего возраста ≥ 50 лет к числу лиц младшего возраста ≤ 30 лет, которое в репрезентативной выборке должно составлять > 2,5;

- оценивается соотношение числа больных АГ в возрасте ≥ 70 лет к числу больных АГ в возрасте ≤ 30 лет, которое в репрезентативной выборке должно составлять > 5,0.

С учетом вышеизложенных критериев на рисунке 1 представлены данные, касающиеся соотношения числа обследованных мужчин к числу женщин, вошедших в репрезентативную и нерепрезентативную части выборки. В репрезентативной части выборки это соотношение составило 1:1,5, тогда как в нерепрезентативной — 1:1,9, т.е. число обследованных женщин превышало число мужчин почти в 2 раза.

На рисунке 2 отражены данные о соотношении численности лиц обоего пола > 50 лет и < 30 лет в различных выборках. В репрезентативной выборке это соотношение составило 1:1,9, тогда как в нереп-

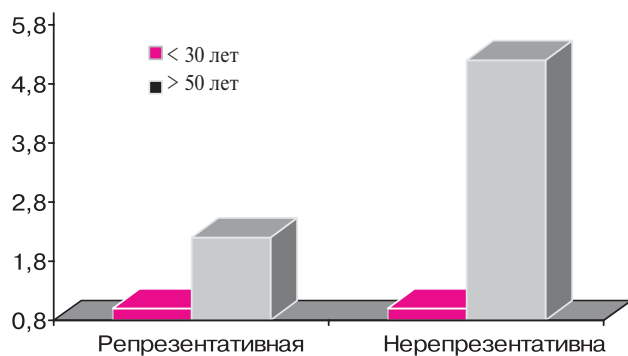


Рис. 3 Отношение числа обследованных больных АГ обоего пола в младшем возрасте (≤ 30 лет) к числу обследованных больных АГ обоего пола в старшем возрасте (≥ 70 лет) репрезентативной и нерепрезентативной части выборки.

репрезентативной выборке оно было в 2,5 раза выше (1:5,1).

На рисунке 3 представлены данные о соотношении численности больных АГ в младшем возрасте (≤ 30 лет) к численности больных в возрасте ≥ 70 лет в изучаемых выборках. В репрезентативной выборке это соотношение составило 1:5,2, в нерепрезентативной выборке — 1:3,6.

Следовательно, допущенная асимметрия данных в нерепрезентативной части выборки безусловно связана с погрешностями в методике формирования выборки. Это отразилось на интенсивных показателях, характеризующих распространенность АГ, ФР и АКС. Например, распространенность АГ среди населения 4 областей ЦФО: Калужской, Курской, Орловской и Тульской, представивших нерепрезентативные выборки, составила 69,5%, а в Калужской области — 82,2%. Тогда как в 3 областях ЦФО (Белгородской, Брянской и Смоленской), представивших репрезентативные выборки, частота АГ составила 39,5%, что соответствует результатам обследования национальной выборки России и данным других эпидемиологических исследований (Шальнова С.А., Константинов В.В. и др.). Аналогичная ситуация отмечена в СЗФО. В 4 областях (Архангельской, Мурманской, Новгородской и Республике Коми) распространенность АГ составила 60,4%, а в Новгородской области — 95,3%. В то же время, в Калининградской области и Республике Карелия, представивших репрезентативные выборки, частота АГ составила 41,3%, что соответствовало данным вышеуказанных обследований в РФ.

На момент проведения статистического анализа общая численность поступивших учетных форм 140-1/у составила 57620 на лиц обоего пола в возрасте 15-75 лет и старше. При подготовке данных, пригодных для проведения статистического анализа, были устранены дублированные анкеты. В результате анализу подвергнуто 54538 анкет, из них были признаны репрезентативными 31195 форм, а нерепрезентативными — 23343 формы.

Обследование населения на первом, втором и третьем этапах программы проводится с использованием единых форм (140-1/у; 140-2/у и 140-3/у) и единых критериев оценки ФР, наличия АКС, осуществляемых профилактических мероприятий и причин смертности среди обследованной на первом этапе выборки для всех региональных центров РФ, участвующих в программе. Основные данные результатов обследования выборки на каждом этапе программы вносятся во временную учетную форму 140-1/у, которая включает в себя демографические и социальные данные. При получении сведений о статусе курения и употреблении алкоголя необходимо уточнить отношение к указанным вредным привычкам в момент обследования и количественные характеристики. При опросе о физической активности необходимо уточнить, сколько времени в течение

рабочего дня уходит на сидение и сколько составляет досуг в течение недели. Сведения о концентрации в сыворотке крови общего холестерина и креатинина выкопировываются из амбулаторной карты.

Данные осведомленности популяции о наличии АГ и приеме антигипертензивных средств, а также инвалидности выясняются при опросе обследуемых или из записей терапевта в амбулаторной карте.

Выявление АГ. АД измеряется дважды на правой руке в покое (положение сидя) после 5-минутного отдыха (подробно см. правила измерения АД на сайте в Интернете). Согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999), АГ определяется при уровне систолического АД (САД) и/или диастолического (ДАД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. или при наличии нормального уровня АД у принимающих на момент обследования или в течение последних 2 недель антигипертензивные препараты. Если амбулаторная карта содержит сведения об измерении АД в течение последнего месяца, то результаты можно заносить в форму 140-1/у. Частота пульса определяется на лучевой артерии в течение 30 сек.

При обследовании пациентов определяется рост в см, вес в кг, или из амбулаторной карты обратившихся в поликлинику в течение последнего месяца выкопировываются нужные антропометрические данные.

Сведения, касающиеся оценки наличия ФР, ПОМ и АКС, очень важны, т.к. позволяют оценить степень АГ, рассчитать прогноз (риск) и тяжесть заболевания и определить тактику медикаментозной терапии.

Наличие гипертрофии левого желудочка определяется по данным эхокардиографии, электрокардиографии или рентгенологического обследования в амбулаторной карте.

Информация о наличии ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, болезней почек, почечной недостаточности, гипертонической ретинопатии и прочих болезней сосудов выкопировывается из записей специалистов в амбулаторной карте. На основании полученных сведений о наличии ФР, ПОМ и АКС уточняется диагноз АГ, определяется степень заболевания и общий риск. Диагноз АГ устанавливается с учетом МКБ-10. Одновременно необходимо отразить проводимые профилактические мероприятия при консультировании по поводу АГ, табакокурения, физической активности и вопросам питания.

Выборка, обследованная на первом этапе, наблюдается с целью регистрации случаев смерти; для чего ежегодно, начиная с 2005г, уточняется жизненный статус по форме 140-2/у, а в случае смерти — заполняется форма 140-3/у (регистрация случаев смерти). Информация передается в центр сбора и накопления данных в Федеральном центре.

При выполнении программы обследования не-

обходимо, чтобы результаты каждого сотрудничающего регионального центра были представлены в форме, позволяющей их сопоставлять при статистическом анализе с данными всех региональных центров. Известно, что данные клинических исследований среди населения характеризуются значительной вариабельностью. Для того чтобы избежать ее и сопоставить полученные результаты с результатами других сотрудничающих центров, в настоящее время используют метод стандартизации (обучения участников исследования). Результаты, полученные на стандартной основе, позволяют не только сравнивать, но и обобщать данные.

Контроль качества результатов обследования (правильность заполнения форм) осуществляется ответственными исполнителями в региональных, межрегиональных и Федеральном центрах по подготовке файла для статистического анализа. При этом ошибки, выявленные при анализе материалов обследования, необходимо доводить до всех участ-

ников программы. При выполнении проспективной части программы необходимо, чтобы паспортные данные, номера амбулаторных карт, номера полисов и идентификационные номера форм из первого обследования совпадали при ежегодном уточнении жизненного статуса (форма 140-2/у) и регистрации случаев смерти (форма 140-3/у).

Программа математико-статистического анализа включает получение вышеназванных характеристик по ЭС АГ и стандартна для всех участников программы на всех этапах.

Таким образом, только на основе использования стандартизованных методов обследования представляется возможным получение достоверной информации, необходимой для оценки ЭС по АГ среди населения России и принятия целенаправленных решений по ее улучшению в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации на 2002-2008гг».

Поступила 02/02-2006
Принята к печати 10/04-2006

Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у больных с метаболическим синдромом

Н. М. Данилов, Т.Т. Горгадзе, А.П. Савченко, И.Е. Чазова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Restenosis risk factors after coronary stenting in metabolic syndrome patients

N.M. Danilov, T.T. Gorgadze, A.P. Savchenko, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Настоящий обзор посвящен проблеме формирования рестенозов коронарных артерий после имплантации стентов у больных с метаболическим синдромом (МС). Известно, что целый ряд клинических факторов повышает риск развития рестенозов. На первом месте в этом ряду стоит сахарный диабет. В последнее время появились убедительные данные, указывающие на то, что МС является заболеванием, ускоряющим развитие коронарных рестенозов. Такие проявления МС, как пониженное высвобождение NO после перорального теста толерантности к глюкозе, повышенный уровень лептина, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются важными предикторами развития рестеноза внутри стента у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с нормальными уровнями глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Совокупность проанализированных данных позволяет выделить группу больных ИБС с МС, которым следует рекомендовать использование стентов нового поколения с антипролиферативным покрытием.

Ключевые слова: коронарное стентирование, метаболический синдром, покрытые стенты, факторы риска, рестеноз.

This review is devoted to coronary restenosis after stent implantation in metabolic syndrome (MS) patients. It is known that some clinical factors increase restenosis risk, first of all, diabetes mellitus. Recently, MS has also been regarded as a pathology enhancing coronary restenosis risk. Certain MS features (reduced NO release after oral glucose tolerance test; increased leptin level; hyperinsulinemia, insulin resistance) are important predictors of intra-stent restenosis in coronary heart disease (CHD) patients with normal fasting levels of glucose and glycated hemoglobin. In CHD and MS patients, new, antiproliferative drug-coated stent use could be recommended.

Key words: Coronary stenting, metabolic syndrome, coated stents, risk factors, restenosis.

Рестеноз, по-прежнему, остается основной проблемой, сопровождающей имплантацию коронарных стентов, однако, патогенез формирования рестеноза до сих пор полностью не изучен. В последнее время появились достаточно убедительные данные, указывающие на то, что такие факторы, как пониженное высвобождение оксида азота (NO) во время проведения перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ), повышенный уровень лепти-

на, гиперинсулинемия (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР) являются важными предикторами развития рестеноза после коронарного стентирования (КС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с нормальными уровнями глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Известно, что эти факторы являются основополагающими в структуре формирования метаболического синдрома (МС).

Влияние концентрации NO на формирование рестеноза внутри стента

Еще в 1996г были получены данные о том, что снижение высвобождения NO поврежденным эндотелием сосудов сопровождается формированием интракоронарного рестеноза [1]. Позже, в 2000г были опубликованы результаты исследования [2], продемонстрировавшего снижение NO-зависимой вазодилатации у больных с рестенозом коронарных артерий (КА), сформировавшимся через 6 месяцев после КС. Точного обоснования понижения содержания NO у части больных во время ПТТГ пока нет, однако существует ряд гипотез. Возможно, у больных с рестенозом КА в периферической крови повышается концентрация вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, поскольку известно, что именно это вещество ингибирует высвобождение NO гладкомышечными клетками сосудов после их стимуляции [3]. Согласно недавно проведенным экспериментам, снижение концентрации эндотелина-1, индуцированное инфузией L-аргинина, приводило к возобновлению инсулин-индуцированного высвобождения NO у больных с МС [4].

Результаты недавно проведенного исследования [5], демонстрируют отрицательную зависимость между уровнем лептина и площадью под кривой (AUC) высвобождения NO, что подтверждается предыдущими данными [6], которые свидетельствуют, что отдаленными последствиями гиперлептинемии является снижение синтеза NO эндотелиальными клетками на фоне окислительного стресса. Тем не менее, понимание молекулярных механизмов, приводящих к снижению выработки NO у больных с рестенозом КА, по-прежнему носит спекулятивный характер и нуждается в дополнительном изучении.

Одним из возможных факторов, приводящих к неправильной трактовке результатов части исследований, является то, что концентрация NO иногда измеряется исследователями в артериальной крови, в то время как этот показатель не всегда точно отображает общую ситуацию с синтезом NO по причине несоответствия кислотно-щелочного баланса в артериальной и венозной крови [7]. Тем не менее, существуют данные об очень низкой вариабельности концентрации CO_2 между пробами артериальной и артериальной крови ($2,0 \pm 0,3\%$) [8]. Таким образом, можно с определенной долей уверенности утверждать, что у больных с рестенозом КА действительно имеет место дефект высвобождения NO во время проведения ПТТГ.

Влияние повышенного уровня лептина и СРБ на формирование рестеноза внутри стента

Очень интересным является тот факт, что у больных с рестенозом КА по сравнению с больными без рестеноза и с контрольной группой наблюдается повышенный уровень лептина [5]. Учитывая его роль, как одного из маркеров хронического воспаления, в

частности индуцирующего выработку супероксида, непосредственно участвующего в процессе атерогенеза [9], можно предположить, что избыточная концентрация лептина вносит определенный вклад в формирование рестеноза внутри стента. После первой демонстрации в исследовании WOSCOP (West Of Scotland Coronary Prevention Study) [10] роли лептина как независимого фактора риска (ФР) ИБС, недавние исследования подтвердили роль лептина в развитии сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных заболеваний [11,12]. Хорошо известно, что содержание С-реактивного белка (СРБ) также служит предиктором рестенозов. Недавно проведенное исследование IMPRESS (IntraMural infusion of low molecular weight heparin to Prevent REStenosis after Stent implantation) [13] продемонстрировало, что высокий уровень СРБ через 72 часа после успешного КС является предиктором дополнительной активации воспалительного процесса в самой бляшке, а также ответом на повреждение в процессе КС. Уровень СРБ через 48 часов после имплантации стента в сонные артерии ассоциируется со значимо более высокой частотой рестенозов через 6 месяцев [14].

Влияние ИР на формирование рестенозов после КС

Другим важным моментом является то, что больные ИБС с рестенозами имеют наивысшую степень ИР по сравнению с больными ИБС без рестенозов и лицами из группы контроля [5]. ИР — состояние, при котором периферические ткани имеют пониженную чувствительность к инсулину, приводящую к повышению уровня циркулирующего инсулина с целью поддержания нормогликемии. Чаще всего используются два различных метода для оценки чувствительности к инсулину. Один основан на исходных данных глюкозы и инсулина, а другой на динамике глюкозы и инсулина во время ПТТГ. Используются значения глюкозы и инсулина натошак для подсчета гомеостатического индекса оценки ИР (НОМА-ИР) по формуле: $\text{НОМА-ИР} = [\text{исходная концентрация инсулина (мкЕд/мл)} \cdot \text{исходная концентрация глюкозы (ммоль/л)}] / 22,5$ [15]. Другой метод предусматривает определение глюкозы и инсулина во время ПТТГ для подсчета индекса чувствительности к инсулину — SI (оральный) в $10^{-4} \text{дл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1} / \text{мкЕд} \cdot \text{мл}^{-1}$. Подсчет SI (оральный) основан на интуитивном представлении, что изменение в содержании глюкозы и инсулина во время ПТТГ отображает степень ИР у пациента. Например, значительное отклонение (изменение, колебание) концентрации глюкозы, сопровождаемое значительным отклонением (колебанием) содержания инсулина, отражает наличие ИР. Такое представление получило прочную теоретическую основу с использованием математической модели, так называемой минимальной модели [16]. Эта модель позволяет получить формулу чувствительности к инсулину, основанную на AUC глюкозы и концентрации инсулина во время ПТТГ.

В качестве подтверждения связи между ГИ и коронарным рестенозом после КС было показано, что неоинтимальный индекс, измеряемый через 6 месяцев после КС, коррелирует с уровнем инсулина натощак и после нагрузки глюкозой [17]. Была продемонстрирована концепция, что ИР, даже на миокардиальном уровне, может на много лет опережать начало сахарного диабета (СД) [18]. Авторы этого элегантного исследования показали, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сопровождаются генерализованной ИР с вовлечением в патологический процесс нормально сокращающегося миокарда. Была обнаружена выраженная миокардиальная ИР у пациентов с СД 2 типа (СД-2) и без ССЗ, т.к. инсулин-опосредованный захват глюкозы был снижен на 41% и выявлена значимая корреляция ($r=0,38$; $p<0,02$) между миокардиальным захватом глюкозы и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Более того, было высказано предположение, что ИР на уровне миокарда может опережать по времени и возможно вызывать развитие ССЗ.

Резюмируя литературные данные, продемонстрировано, что секреция инсулина тесно связана с чувствительностью к нему, и эти параметры должны рассматриваться в тандеме [19]. Связь между чувствительностью к инсулину и его секрецией у людей с нормальной толерантностью к глюкозе выражается в форме гиперболы. Природой этой связи является то, что любое изменение чувствительности к инсулину отражается в реципрокном увеличении инсулинового ответа. В сравнении с пациентами без рестеноза, у больных с рестенозами имеется малое снижение чувствительности к инсулину, но высокое компенсаторное повышение инсулинового ответа во время ПТТГ, что, вероятно, отражает невозможность эффективно усваивать инсулин. Таким образом, можно сделать вывод, что толерантность к глюкозе остается неизменной у этих пациентов, потому что чувствительности к инсулину соответствуют реципрокные изменения секреции инсулина. Вследствие описанной гиперболической связи инсулин-чувствительности и секреции инсулина в качестве потенциально нового предиктора высокого риска развития СД [20], гипотеза о том, что улучшение чувствительности к инсулину может снижать частоту рестенозов, должна быть доказана в проспективном исследовании.

Клиническое применение обсужденных данных

Результаты исследования проведенного в 2003г [5] показали, что у > 50% пациентов, подвергшихся КС, имеется высокий уровень глюкозы во время ПТТГ. Предыдущие исследования продемонстрировали, что нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) не только является ФР развития СД и связанных с ним микрососудистых осложнений, но также определяет повышенный риск ССЗ и смертности [21]. Поэтому раннее выявление НТГ позволит начать меры вторичной профилактики сердечно-сосу-

дистых осложнений (ССО) у таких больных. Опубликованные результаты исследований, в соответствии с недавними данными, по инфаркту миокарда (ИМ) [22], предполагают выгодным проведение ПТТГ как быстрого, недорогого и легкого теста для обнаружения лиц с высоким риском среди пациентов, госпитализированных для КС при ИБС.

Выраженность неоинтимальной гиперплазии, являющейся причиной формирования рестенозов внутри стента, в значительной степени уменьшается на фоне местного применения антипролиферативных препаратов. Возможность обеспечить длительное высвобождение антипролиферативного вещества появилась после внедрения в практику нового поколения сиролимус-покрытых стентов. Результаты мультицентрового, рандомизированного, проспективного, двойного слепого исследования RAVEL (Randomised study with sirolimus-eluting DxVELOCITY stents in the treatment of de novo native coronary artery lesions) продемонстрировали практически полное отсутствие признаков неоинтимальной гиперплазии внутри стентов и значительное уменьшение частоты послеоперационных осложнений через 6 месяцев после имплантации стентов с лекарственным покрытием [23].

Ограниченная доступность стентов с антипролиферативным покрытием, эффективных с точки зрения профилактики рестенозов, предполагает, что эти дорогостоящие стенты должны в первую очередь применяться у пациентов высокого риска. Эта концепция была подтверждена результатами недавно проведенного рандомизированного исследования BASKET (Basel Stent Kosten Effektivitats Trial) [24], которое показало, что с экономической точки зрения и с точки зрения отдаленного прогноза применение стентов с лекарственным покрытием неоправданно у всех пациентов, а напротив имеет смысл у больных с повышенными ФР развития ССО. В этих случаях использование стентов нового поколения безусловно показано в частности для больных ИБС в сочетании с МС.

Заключение

Настоящий обзор предполагает, что ИР и эндотелиальная дисфункция являются независимыми предикторами рестенозов после КС с использованием металлических стентов без лекарственного покрытия. Оценка толерантности к глюкозе, секреции инсулина и высвобождения NO во время стандартного ПТТГ является важным инструментом в попытке выявить пациентов с высоким риском раннего рестеноза среди больных с МС, подвергающихся эндоваскулярным вмешательствам. Изолированное определение ИР и постнагрузочной ГИ, хотя и служит важным ФР ИБС, является слабым предиктором рестенозов после КС, но становится высоко прогностически значимым при повышенной концентрации лептина и сниженном уровне высвобождения NO во время ПТТГ.

Литература

1. Myers PR, Weibel R, Thondapu V, et al. Restenosis is associated with decreased coronary artery nitric oxide synthase. *Int J Cardiol* 1996; 55: 183-91.
2. Wu TC, Chen YH, Chen JW, et al. Impaired forearm reactive hyperemia is related to late restenosis after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1071-6.
3. Ikeda U, Yamamoto K, Maeda Y, et al. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1997; 29: 65-9.
4. Piatti PM, Fragasso G, Monti LD, et al. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003; 107: 429-36.
5. Piatti PM, Colombo A, Carlo DM, et al. Association of Insulin Resistance, Hyperleptinemia, and Impaired Nitric Oxide Release With In-Stent Restenosis in Patients Undergoing Coronary Stenting. *Circulation* 2003; 108: 2074-81.
6. Cooke JP, Oka RK. Does leptin cause vascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1904-5.
7. Recchia FA, Vogel TR, Hintze TH. NO metabolites accumulate in erythrocyte in proportion to carbon dioxide and bicarbonate concentration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H852-6.
8. Piatti P, Fragasso G, Monti LD, et al. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries: comparison with subjects with insulin resistance syndrome and normal controls. *JACC* 1999; 34: 1452-60.
9. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase. *A J Biol Chem* 2001; 276: 25096-100.
10. Wallace AM, Mc Mahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-6.
11. Doehner W, Rauchhaus M, Godslan IF, et al. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinemia, but not to norepinephrine or TNF-alpha. *Int J Cardiol* 2002; 83: 73-81.
12. Soderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glaber C, et al. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 63-9.
13. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *JACC* 2002; 40: 1935-42.
14. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology* 2003; 227: 516-21.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
16. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512-27.
17. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, et al. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in non diabetic patients: a serial intravascular ultrasound study. *JACC* 2000; 36: 731-8.
18. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, et al. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51: 3020-4.
19. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3-19.
20. Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Suppl 3): 35-45.
21. The Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
22. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-4.
23. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularisation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
24. Kaiser C, Brunner-La Rocca H, Buser P, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005; 366: 921-9.

Поступила 10/02-2006

Принята к печати 13/04-2006

Натрийуретические пептиды и хроническая сердечная недостаточность у больных артериальной гипертензией

Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, С.В. Иванова, И.М. Амирбегишвили, Н.И. Герасимова, Е.Н. Ющук, О.В. Крикунова, В.Г. Бицнев¹

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва; 1ГУЗ «Кардиологический центр». Нальчик, Россия

Natriuretic peptides and chronic heart failure in arterial hypertension patients

Yu.A. Vasuyk, A.B. Khadzegova, S.V. Ivanova, I.M. Amirbegishvili, N.I. Gerasimova, E.N. Yushchuk, O.V. Krikunova, V.G. Bitsuev¹

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow; ¹Cardiology Center, Nal'chik, Russia

В обзоре обсуждаются возможности натрийуретических пептидов в оценке систолической и диастолической дисфункций левого желудочка и диагностике его гипертрофии у больных артериальной гипертензией (АГ). Представлены данные о возможном влиянии антигипертензивной терапии на уровень мозгового натрийуретического пептида у больных АГ.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия.

The review is devoted to natriuretic peptides perspectives in left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction assessment and LV hypertrophy diagnostics in arterial hypertension (AH) patients. The data describing possible antihypertensive therapy effects on brain natriuretic peptide level in AH patients are presented.

Key words: Natriuretic peptides, left ventricular dysfunction, arterial hypertension.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние 20 лет в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), смертность при ней все еще остается очень высокой [1-3]. Залогом успеха лечения ХСН являются максимально ранняя ее диагностика и комплексная патогенетическая терапия. Однако, основные клинические симптомы ХСН, такие как одышка, повышенная утомляемость, сердцебиение, ограничение физической активности и задержка жидкости в организме не всегда позволяют правильно поставить диагноз, т.к. могут быть проявлениями других заболеваний. Самым частым симптомом ХСН является одышка, которая присутствует у 98,4% больных, вторым и третьим по частоте признаками — утомляемость и сердцебиение, которые выявляются у 94,3% и 80,4% соответственно. Однако чувствительность одышки при ХСН составляет лишь 66%, а специфичность — 52% [4]. Поэтому часто заблуждением является переоценка диагностической значимости этих симпто-

мов, особенно при артериальной гипертензии (АГ), поскольку больные АГ, как правило, имеют избыточную массу тела (МТ) и ведут малоподвижный образ жизни. В связи с этим для диагностики ХСН требуется наличие объективных признаков дисфункции сердца, для обнаружения которых в настоящее время используется эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ (Д-ЭхоКГ), позволяющие оценивать структурно-функциональное состояние и сократительную способность миокарда левого желудочка (ЛЖ). Актуальной остается проблема определения диастолической СН, распространенность которой по данным различных авторов составляет 40%-74% [5,6]. Ее диагностика основывается на анализе клинических симптомов ХСН и нарушений диастолической функции при нормальной фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Полноценное исследование диастолической функции сердца не всегда может быть основано на результатах стандартной ЭхоКГ с оценкой трансмитрального кровотока (ТМК). Неоднознач-

ность нарушения диастолы часто требует дополнительного анализа кровотока в легочных венах или выполнения тканевой доплерографии. Однако подобные исследования занимают много времени, требуют наличия дорогостоящего оборудования и высококвалифицированного персонала, в связи с чем не всегда могут быть доступны в повседневной врачебной практике. Именно поэтому в последние годы предметом научных исследований стал поиск объективных неинвазивных методов для выявления пациентов с начальными стадиями ХСН.

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению натрийуретических пептидов (НУП), как возможных неинвазивных маркеров доклинической стадии ХСН, поскольку в организме они играют ключевую роль в водно-электролитном гомеостазе и регуляции артериального давления (АД) за счет своего прямого сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действий [7,8]. Семейство НУП у человека представлено предсердным натрийуретическим пептидом (ПНП), мозговым натрийуретическим пептидом (МНП) и С-типом натрийуретического пептида (С-тип НП) [9,10]. Наиболее информативным и прогностически ценным признан МНП и его аминоконцевой фрагмент NT-про-МНП. МНП главным образом вырабатывается миокардом ЛЖ [11,12]. Основные механизмы повышения уровня МНП в плазме до конца не изучены, однако считается, что повышение конечно-диастолического давления (КДД) в камерах сердца является важным фактором его синтеза и секреции. Имеются немногочисленные данные, свидетельствующие о том, что содержание МНП в плазме коррелирует с давлением наполнения ЛЖ, давлением в правом предсердии (ПП), средним давлением в легочной артерии (СрДЛА), давлением заклинивания легочных капилляров, а также частотой сердечных сокращений (ЧСС) и уровнями норадреналина и эндотелина-1 [13-16]. Наиболее значимая корреляционная связь обнаружена между концентрацией МНП в плазме и КДД ЛЖ ($r=0,79$; $p=0,001$). Однако уровень МНП более тесно коррелирует с конечно-диастолическим меридиональным миокардиальным стрессом стенки ЛЖ ($r=0,89$; $p=0,001$), чем с КДД ЛЖ ($r=0,29$; $p=0,001$) [17]. Различная сила этих корреляционных связей, возможно, обусловлена тем, что давление наполнения определяется не только диастолической функцией ЛЖ, но и условиями его наполнения.

По данным разных авторов определение уровня МНП позволяет предположить преобладание того или иного вида ХСН. При обследовании 331 пациентов с клиническими признаками ХСН [18], диагностическим критерием ХСН явилось повышение концентрации МНП > 50 пг/мл. По результатам исследования более высокие показатели МНП были отмечены у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ: от 87,3 до 532,5 пг/мл, среднее значение —

230,5 пг/мл, тогда как при нарушении диастолической функции сердца повышение уровня МНП наблюдалось в основном у пациентов с рестриктивным типом дисфункции. Из 11 пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ повышение содержания МНП отмечено у 9, при нарушении релаксации — только у 3. На основании этих данных исследователи считают, что повышение концентрации МНП свидетельствует о более тяжелых нарушениях функции сердца и связано в основном с систолической дисфункцией или рестриктивным типом наполнения ЛЖ. Независимо от наличия клинических проявлений ХСН, нарушение диастолической функции ЛЖ по данным Д-ЭхоКГ сопровождается повышением уровня МНП — 286 ± 31 vs 33 ± 3 пг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$) [19]. При этом наибольшее содержание МНП (408 ± 66 пг/мл) отмечено в группе с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ. Уровень МНП повышается соответственно тяжести диастолической дисфункции ЛЖ и коррелирует с отношением пиковых скоростей ТМК (Е/А), ($r=0,43$; $p < 0,001$), ранней скоростью ТМК (Е), ($r=0,44$; $p < 0,001$), временем замедления скорости раннего ТМК (DTE), ($r=-0,41$; $p < 0,001$). По результатам множественного анализа возраст, Е и DTE были независимо связаны с концентрацией МНП в плазме. При этом уровень МНП > 100 мг/дл с чувствительностью 86% и специфичностью 76% свидетельствует о наличии диастолической дисфункции ЛЖ [20].

Систолическая дисфункция ЛЖ также сопровождается более выраженным повышением концентрации МНП [21]. Из 100 пациентов, обследованных по поводу одышки, по результатам ЭхоКГ и Д-ЭхоКГ систолическая ХСН была диагностирована у 59 пациентов, диастолическая у 17, у 9 пациентов имеющаяся симптоматика была обусловлена мерцательной аритмией и у 15 диагноз ХСН не подтвердился. Контрольную группу составили 9 здоровых людей. При наличии ХСН уровень МНП был значительно выше (247,9 пг/мл), чем у пациентов с неподтвержденной ХСН (20,6 пг/мл) и в контрольной группе (9,14 пг/мл). Более того, концентрация МНП у пациентов с диастолической СН была ниже, чем у пациентов с нарушением систолической функции ЛЖ — $137,2$ vs $362,0$ пг/мл ($p < 0,03$), но выше, чем у пациентов остальных двух групп. С помощью ROC-анализа авторами установлено, что при уровне 39,7 пг/мл прогностическая значимость МНП в диагностике диастолической СН составила 89%: 95% доверительный интервал (ДИ), $78 \div 100\%$ ($p < 0,0001$); систолической — 78%: 95% ДИ, $69 \div 88\%$ ($p < 0,0001$). Полученные данные позволили авторам заключить, что повышенное содержание МНП достаточно точно отражает наличие ХСН. Более того, уровень МНП у пациентов с клиническими проявлениями ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ тесно коррелирует с нарушением диастолы, что поз-

воляет его использовать в диагностике изолированной диастолической СН. По данным других исследователей [22] чувствительность и специфичность повышения концентрации МНП $> 14,7$ пмоль/л в определении систолической дисфункции ЛЖ (ФВ $<45\%$) составила 83% и 77%, увеличения константы времени релаксации > 55 мс — 85% и 70%, повышения КДД ЛЖ > 18 мм рт.ст. — 63% и 76% соответственно.

У больных АГ вследствие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) часто наблюдается развитие изолированной диастолической дисфункции, которая служит основным фактором риска (ФР) развития ХСН [23–26]. Поскольку МНП вырабатывается в основном кардиомиоцитами желудочков, увеличение концентрации этого пептида в плазме может с высокой достоверностью отражать наличие структурного повреждения ЛЖ. Хотя исследований, в которых оценивалась диагностическая значимость НУП при АГ мало, имеются единичные данные, свидетельствующие о том, что структурно-функциональное состояние миокарда лучше отражает уровень МНП, чем показатели наполнения ЛЖ. Концентрация МНП в плазме хорошо коррелирует с индексированной массой миокарда (ММ) ЛЖ, чувствительность и специфичность этого метода превышает аналогичные показатели для С-ПНП и N-ПНП. Чувствительность и специфичность повышения концентрации МНП в плазме $> 14,7$ пмоль/л в выявлении ГЛЖ > 120 г/м² составляет 81% и 85% соответственно [22]. При сопоставимых средних цифрах артериального давления (АД) уровень МНП у больных АГ с ГЛЖ достоверно выше, чем у больных АГ без ГЛЖ ($p<0,05$) и тесно коррелирует с индексом ММ ЛЖ (ИММЛЖ) в обеих группах ($r=0,85$; $p<0,01$) [27]. В популяционном исследовании с участием 672 пациентов было обнаружено, что чувствительность и специфичность повышения уровня МНП > 34 пг/мл в определении систолической дисфункции ЛЖ (фракция укорочения $< 28\%$) составили 28% и 86%, ГЛЖ > 110 г/м² для женщин и > 134 г/м² для мужчин — 29% и 88% соответственно, систолической дисфункции с ГЛЖ — 60% и 86% соответственно, тяжелой систолической дисфункции (фракция укорочения $< 22\%$) с ГЛЖ — 71% и 86% соответственно [28]. Следовательно, наибольшей прогностической ценностью в диагностике тяжелой систолической дисфункции с сопутствующей ГЛЖ обладает повышение содержания МНП в плазме > 34 пг/мл. Однако, несмотря на то, что МНП является хорошим маркером в определении структурно-функциональных изменений ЛЖ, комбинированный анализ оценки его уровня и одного из С- или N-концевого ПНП повышает чувствительность метода [22].

Вместе с тем следует отметить, что данные о взаимосвязи содержания МНП с выраженностью структурно-функциональных изменений миокарда при артериальной гипертензии (АГ) неоднозначны. Повышение уровня МНП у больных АГ может пред-

шествовать развитию ГЛЖ [29]. У пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ, независимо от наличия ГЛЖ, высокий уровень МНП служит надежным маркером наличия диастолической СН или высокого риска ее развития [23].

При анализе содержания ПНП и МНП у больных АГ с различными геометрическими моделями ЛЖ отмечено, что уровень обоих НУП, независимо от структурно-функционального состояния ЛЖ, был значительно выше у больных АГ по сравнению с контрольной группой [30]. При этом повышение концентрации ПНП > 25 пг/мл свидетельствовало о наличии ГЛЖ с чувствительностью 44% и специфичностью 88%, тогда как повышение уровня МНП > 18 пг/мл сопровождалось увеличением чувствительности и специфичности диагностики ГЛЖ до 60% и 82% соответственно. Чувствительность и специфичность повышения концентраций ПНП и МНП в определении концентрической ГЛЖ у больных АГ составили 69% и 76%; 75% и 74% соответственно, а эксцентрической — только 40% и 60%; 40% и 54% соответственно.

В экспериментальной работе изучали возможные пути развития ХСН вследствие АГ [31]; показано, что с начальными этапами развития ГЛЖ тесно связана экспрессия гена ПНП, а экспрессия гена МНП повышается лишь на этапе развития фиброзных изменений миокарда. Перегрузка давлением приводит к развитию фиброзных изменений миокарда только у мышей с генетически обусловленной недостаточностью МНП. Следовательно, можно предположить, что МНП препятствует развитию гипертрофии и фиброза миокарда желудочков. В этой связи увеличение уровня МНП и дальнейшее прогрессирование структурно-геометрических изменений миокарда с нарушением диастолической или систолической функций ЛЖ можно считать неблагоприятным прогностическим признаком развития ХСН.

Несмотря на очевидную взаимосвязь между концентрацией МНП и развитием ХСН при АГ, очень мало данных получено о характере этой взаимосвязи. Только в одной работе был представлен подробный анализ взаимозависимости уровня МНП с функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией МНП в плазме и ФК ХСН [32]. Так, содержание МНП значительно ($p<0,001$) выше у пациентов с III–IV ФК ХСН ($690,6\pm 491,1$), чем с I–II ($86,8\pm 82,6$ пг/мл). Малочисленны и неоднозначны исследования о влиянии антигипертензивной терапии на уровень МНП в плазме. Имеются единичные данные, свидетельствующие о том, что наиболее высокая концентрация МНП отмечается у лиц, получающих β -адреноблокаторы [28], тогда как на фоне длительного антигипертензивного лечения АГ ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, уровень МНП в плазме снижается вместе с ММ ЛЖ

[33]. Нет данных о влиянии на уровень МНП комбинированной терапии. Не изучена динамика содержания МНП в зависимости от адекватности проводимого лечения и изменения структурно-функционального состояния ЛЖ.

Таким образом, по результатам большинства исследований МНП является более значимым, чем все остальные НУП маркером для определения дисфункции ЛЖ. Повышение уровня МНП с высокой степенью достоверности указывает на кардиальную этиологию одышки, что облегчает диагностику ХСН на ранних этапах заболевания, а также позволяет предполагать преобладание систолической или диастолической ХСН. Концентрация МНП в плазме коррелирует с ФК ХСН. У больных АГ с клиничес-

кими симптомами ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ определение МНП может служить надежным маркером диастолической СН. Неоднозначны данные о взаимосвязи у больных АГ уровня МНП в плазме и ГЛЖ. Одни исследователи связывают повышение уровня МНП с выявлением ГЛЖ и отмечают тесную корреляцию его с ММ ЛЖ. Другие сообщают о том, что повышение концентрации МНП в плазме предшествует развитию ГЛЖ. При этом экспрессия гена МНП тесно связана с развитием фиброзных изменений миокарда ЛЖ. Данные о влиянии на МНП различных классов антигипертензивных средств малочисленны; требует уточнения возможность использования МНП для оценки эффективности проводимой терапии при АГ.

Литература

1. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
2. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 293-302.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
4. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев Ю.В., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Серд недостат* 2004; 1: 4-7.
5. Vasan RS, Benjamin EL, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function: clinical approaches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 156(2): 146-65.
6. Slama M, Susic D, Varagic J, et al. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 368-73.
7. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105-9.
8. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-4.
9. Levin RE, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
10. Melo LG, Pang SC, Ackermann U. Atrial natriuretic peptide: regulator of chronic arterial blood pressure. *News Physiol Sci* 2000; 15: 143-9.
11. De Bold AJ, Bruneau BG, De Bold K. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 7-18.
12. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132: 1961-70.
13. Richards AM, Crozier JG, Yandle TG, et al. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993; 69: 414-7.
14. Haug C, Metzger A, Kochs M, et al. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993; 15: 553-7.
15. JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relaxation. *Circ Res* 1989; 64: 827-52.
16. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-32.
17. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure. Comparison Between Systolic and Diastolic Heart Failure. *JACC* 2006; 47: 742-8.
18. Hannah A, Clements S, McDonagh TA, et al. Low prevalence of isolated diastolic dysfunction in a cohort of suspected heart failure patients and its relationship to brain natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2003; 24 Abstract (Suppl.): 400.
19. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
20. Thambidorai SK, Troughton RW, Parakh K, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in primary diastolic dysfunction: a quantitative comparison with Doppler echocardiographic indices. *JACC* 2003; 24 Abstract (Suppl.): 400.
21. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology* 2000; 93: 19-21.
22. Yamamoto K, Burnett J CJr, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-94.
23. Yamaguchi H, Yoshida K, Sakata Y. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2004; 43: 55-60.
24. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580-6.
25. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the strong heart study. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1090-6.
26. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000; 86: 863-7.
27. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 553-7.

- 92: 29-34.
28. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as a marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-8.
29. Suzuki M, Yamamoto K, Watanabe S, et al. Associates between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2000; 108: 627-33.
30. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22-30.
31. Sakata Y, Yamamoto K, Masuyama T, et al. Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodeling in hypertensive heart failure. *J Hypertens* 2001; 19: 1905-12.
32. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for a exquisite dual natriuretic peptide system? *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
33. Kohno M, Minami M, Kano H, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular parameters and circulating brain natriuretic peptide in elderly hypertensives with left ventricular hypertrophy. *Metabolism* 2000; 49: 1356-60.

Поступила 28/03-2006
Принята к печати 27/04-2006

Место нитратов в современной кардиологии

Затейщиков Д.А., Данковцева Е.Н.

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Nitrate place in modern cardiology

D.A. Zateyshchikov, E.N. Dankovtseva

Training and Research Medical Center, Russian Federation President's Administration. Moscow, Russia

Рассматриваются механизмы терапевтического действия нитратов и их применение в кардиологической практике. Обсуждаются эффекты нитратов, приводятся клинические данные и современные рекомендации по их назначению при стенокардии, остром инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Большое внимание уделено механизмам развития толерантности к нитратам и методам борьбы с этим негативным явлением. Современные ретардные формы, в т.ч. изосорбида динитрата, имеют ряд преимуществ: в первую очередь существенно меньшую вероятность развития толерантности и отсутствие синдрома «рикошета» после отмены.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, нитраты, изосорбида динитрат.

The authors review therapeutic action mechanisms of nitrates and their use in cardiology practice. Nitrate effects are discussed, clinical data and modern recommendations on nitrate treatment in angina, acute myocardial infarction, heart failure, and arterial hypertension are presented. Nitrate tolerance mechanisms and their prevention are emphasized. Modern retard forms, isosorbide dinitrate, in particular, have some benefits, e.g., lower chances of tolerance development and withdrawal syndrome.

Key words: Coronary heart disease, heart failure, arterial hypertension, nitrates, isosorbide dinitrate.

Несмотря на широкое применение в кардиологической практике различных групп современных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ) и др., нитраты, опыт применения которых насчитывает уже более 100 лет, не утратили своего значения.

Механизм действия нитратов

Клеточный механизм действия нитратов основан на имитации эффекта эндотелиального фактора релаксации. Оксид азота (NO) стимулирует растворимую гуанилатциклазу при содействии свободных ионов Ca^{2+} и кальмодулина. Последняя образует из гуанозинтрифосфата циклический гуанозинмонофосфат, который стимулирует транспортирующую кальций-аденозинтрифосфатазу саркоплазматического ретикулума, что ведет к увеличению поступления Ca^{2+} в эту структуру и снижению его концентрации в цитозоле. В результате снижения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} происходит релаксация мышечной клетки и как следствие — снижение тону-

са гладкой мускулатуры сосудистой стенки и внутренних органов [1].

Наиболее значимым из всех эффектов нитратов является их влияние на тонус коронарных сосудов. Нитраты расширяют просвет субэпикардиальных артерий в основном в месте эксцентрических стенозов, где частично сохранена гладкая мускулатура, что было продемонстрировано при внутрикоронарном ультразвуковом исследовании, но не оказывают существенного влияния на стенозы, обусловленные концентрически расположенными атеросклеротическими бляшками. Нитраты расширяют коронарные коллатеральные сосуды и увеличивают коронарный кровоток, при этом отсутствует синдром коронарного обкрадывания. Известна также возможность восстановления функции эндотелия после введения небольших доз нитратов, не способных оказать самостоятельное гемодинамическое действие [1]; отмечено, что влияние нитратов на внутриклеточную гуанилатциклазу приводит к антитромбоцитарному эффекту [2].

Вазодилаторное действие органических нитратов существенно снижает пред- и постнагрузки желудочков, а следовательно, значительно уменьшает работу сердца и потребление миокардом кислорода. Нитраты по-разному влияют на венозное и артериальное русла. Вены более чувствительны к нитратам, чем артерии. Наиболее выражено влияние нитратов на венозные объемные сосуды, особенно в висцеральных областях и конечностях. Благодаря расслаблению вен уменьшается преднагрузка на сердце, что обеспечивает более низкое давление наполнения и меньшее напряжение стенки левого желудочка (ЛЖ), улучшается кровообращение в субэндокардиальных и интрамуральных областях во время диастолы, усиливается кровоснабжение ишемизированных областей [1].

К настоящему моменту создан целый ряд препаратов, относящихся к классу нитратов; однако по настоящему широкое применение нашли только собственно нитроглицерин (НГ), изосорбида динитрат и его основной действующий метаболит — изосорбида 5-моонитрат. Все 3 фармпрепарата отличаются друг от друга по фармакокинетическим параметрам, которые позволяют подобрать именно то лекарство, которое наиболее подходит конкретному пациенту. Каждый из перечисленных препаратов выпускается во многих лекарственных формах: таблетки, капсулы, аэрозоли, пластыри, мази, буккальные пластинки.

Применение нитратов в кардиологии

Многообразие лекарственных форм позволяет использовать нитраты при различных формах ишемической болезни сердца (ИБС): стабильной стенокардии, остром коронарном синдроме (ОКС).

Стабильная стенокардия. Эффективно предупреждают приступы стенокардии все три группы нитратов.

При сопоставлении антиангинальной активности изосорбида 5-моонитрата и изосорбида динитрата в открытом исследовании с участием 19 пациентов со стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов неретардный изосорбида динитрат в средней дозе 80 мг/сут. и изосорбида 5-моонитрат в средней дозе 51,5 мг/сут., принимавшиеся в течение 1 месяца, продемонстрировали выраженный антиишемический эффект, безопасность и хорошую переносимость. Изосорбида динитрат и изосорбида 5-моонитрат не отличались существенно по уменьшению количества приступов стенокардии и увеличению толерантности к физической нагрузке, но эффективная доза изосорбида 5-моонитрата была в 1,5-2 раза ниже, чем изосорбида динитрата [3].

По результатам сравнительных исследований, нитраты, в частности изосорбида динитрат, не уступают антагонистам кальция (АК) по эффективности

при вазостатической стенокардии, но несколько хуже переносятся больными. Тем не менее, нитраты можно использовать при недостаточной эффективности АК [4].

Нестабильная стенокардия. В настоящее время применение нитратов при нестабильной стенокардии считается общепризнанным вмешательством, хотя строгих доказательств преимущества этой терапии в повышении выживаемости таких больных до сих пор нет. Внутривенно (в/в) НГ вводится в начальной дозе 10 мкг/мин, возможно постепенное увеличение дозы на 10 мкг/мин каждые 3-5 мин до достижения эффекта или появления побочного действия. Для проведения инфузии необходимо использовать трубки, которые не адсорбируют на себя действующее вещество. Пациентам, нуждающимся в продолжительном в/в введении НГ длительностью > 24 часов, требуется периодическое увеличение скорости введения с целью поддержания его эффективности. В последующем пациента переводят на прием нитратов per os.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ). При метаанализе большого числа исследований по в/в назначению НГ с участием > 2 тыс. рандомизированных пациентов с ОИМ, было показано 35% снижение смертности в первую неделю с хорошим эффектом в последующие несколько месяцев. Это положительное действие нитратов, имевшее место в дотромболитическую эру, оказалось существенно меньшим у пациентов, получавших сопутствующую тромболитическую терапию [5]. По данным двух крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований ISIS-4 (International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), применение нитратов (изосорбида 5-моонитрат в ISIS-4; в/в НГ, трансдермальный НГ и изосорбида 5-моонитрат per os в GISSI-3) приводило к небольшому, но статистически достоверному снижению смертности больных ОИМ на $5,5 \pm 2,6\%$; ($p=0,03$). Было показано, что более успешным является в/в введение НГ у пациентов с передним ИМ. К сожалению, достоверность этих исследований существенно снижается из-за большого числа пациентов контрольной группы, лечившихся нитратами дополнительно [6,7]. Нитроvasодилаторы не только эффективно купируют клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда, но и уменьшают постинфарктное ремоделирование ЛЖ [8,9].

Согласно рекомендациям АСС/АНА 2004 по лечению пациентов с ИМ с подъемом ST, в/в введение нитратов показано в первые 48 часов от развития ИМ при наличии стойкой ишемии, застойной сердечной недостаточности (ЗН) или артериальной гипертензии (АГ) (Класс I, уровень доказательств В). Нитраты не следует назначать пациентам с систолическим артериальным давлением (САД) < 90 мм рт.ст., при тяжелой брадикардии < 50 уд/мин., тахи-

кардии > 100 уд/мин. или снижении функции правого желудочка (ПЖ) (Класс III, уровень доказательств C). Нитраты также не следует использовать в течение 24 часов у пациентов, которые принимали ингибитор фосфодиэстеразы по поводу эректильной дисфункции (48 часов — для тадалафила) (Класс III, уровень доказательств B). Длительное применение нитратов после первых 48 часов от начала ИМ в отсутствие стенокардии или ЗСН может быть полезным, однако вероятность этого мала (Класс IIb, уровень доказательств B) [10].

Что касается выбора препарата, НГ как нитро-вазодилатор короткого действия предпочтителен для лечения ОКС у больных с нестабильной гемодинамикой. Во всех других случаях для инфузионной терапии в равной мере можно использовать изосорбида динитрат и изосорбида 5-моонитрат [8].

Застойная сердечная недостаточность. Органические нитраты были первыми вазодилатирующими препаратами, которые изучались при лечении ЗСН. Результаты исследований, оценивающих влияние нитро-вазодилаторов на заболеваемость и смертность, связанные с ЗСН, противоречивы.

В крупном исследовании, в котором сравнивалась комбинация вазодилаторов с плацебо, гидралазин и изосорбида динитрат снижали смертность, но не количество госпитализаций у пациентов с ЗСН, леченных дигоксином и диуретиками, но не ИАПФ и β -АБ [11,12]. В другом масштабном исследовании, при сравнении эффекта комбинации вазодилатора с ИАПФ, последние оказали больше полезных эффектов на выживаемость [13], но это не нашло подтверждения у пациентов с СН III и IV ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата не следует назначать пациентам, ранее не получавшим ИАПФ, и не должно оказываться предпочтение этим препаратам перед ИАПФ у пациентов, которые хорошо их переносят. Несмотря на малое количество данных о том, что комбинация вазодилаторов у пациентов, не переносящих ИАПФ, может быть полезна, эта лекарственная комбинация потенциально может быть использована. Однако приверженность лечению у больных в этом случае обычно плохая вследствие большого числа употребляемых таблеток и высокой частоты побочных эффектов [14].

Артериальная гипертензия. Нитраты рекомендуются при АГ, когда речь идет о лечении гипертонического криза. АД в этом случае должно быть снижено постепенно, но быстро. Нитраты, наряду со снижением артериального и венозного сопротивления, улучшают реологические свойства крови и индуцируют механизмы защиты от тромбообразования. НГ в дозе 1,2 мг эквивалентен по антигипертоническому эффекту 10 мг нифедипина, при этом частота сердечных сокращений на фоне купирования криза несколько ниже [15].

В случае развития гипертонического криза, осложненного тяжелой стенокардией, развитием ИМ или острой недостаточностью ЛЖ, а также для быстрого снижения АД при подозрении на расслаивающую аневризму аорты (при отсутствии выраженной мозговой симптоматики), показано в/в капельное введение нитратов. Антигипертензивное действие развивается через 2-5 мин от начала инфузии. Введение нитратов во время операций является безопасным средством для контроля АД.

Нитраты широко используются при экстракардиальной патологии, синдроме Рейно [15,16], окклюзии артерий сетчатки [17], мигрени [15], порточной гипертензии [18-21], в качестве спазмолитического средства в гастроэнтерологии [15,22] и гинекологии [15,23] при легочной гипертензии [15,24-26], диабетической нейропатии [27].

Побочные эффекты нитратов и противопоказания к их назначению

Основными побочными эффектами нитратов следует считать явления, связанные с реакцией сосудов мозга. Это головная боль, реже головокружения, тошнота. У некоторых больных эти симптомы исчезают или значительно уменьшаются по мере привыкания к нитратам через несколько дней после начала лечения, иногда эффективно применение анальгетиков.

Гораздо реже можно встретить тяжелые осложнения, связанные с резким падением АД, вплоть до обморока и коллапса, иногда даже с не резко выраженной мозговой симптоматикой.

Синдром «обкрадывания» (преимущественное расширение малоизмененных коронарных артерий со снижением кровотока в стенозированных сосудах и усиление стенокардии при приеме нитратов) в выраженной форме наблюдается достаточно редко и обычно легко определяется на основании жалоб больного.

Нитраты противопоказаны при закрытоугольной форме глаукомы и ИМ ПЖ. В пределах 24 часов назначения НГ следует избегать у пациентов, принимающих силденафил (Виагру), из-за возможного резкого падения АД [7].

При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии нитраты способны увеличивать обструкцию выносящего тракта ЛЖ и усиливать митральную регургитацию, что может вызвать предобморочное состояние или обморок. У больных с тяжелым аортальным клапанным стенозом из-за риска возникновения обморока НГ должен быть исключен.

Толерантность к нитратам

Ограничение длительности терапии нитратами определяется феноменом толерантности, которая зависит от назначаемой дозы и продолжительности лечения [28]. Парадоксально, но, несмотря на развитие толерантности к нитратам, их отмена может ас-

социироваться с возвратом симптомов, особенно в ситуациях быстрого снижения концентрации нитрата в крови при применении парентеральных лекарственных форм.

Одно из существенных ограничений при применении нитратов — развитие привыкания. Оно выражается в снижении продолжительности и выраженности эффекта или необходимости применения более высоких доз этих препаратов.

Механизмы толерантности к нитратам до конца не изучены. В экспериментальных условиях толерантность связана со снижением образования из нитратов активного NO. Клиническим подтверждением такой возможности является то, что после развития толерантности к нитратам нитропруссид (прямой донор NO) сохраняет свою эффективность. Еще одно объяснение — потеря сульфгидрильной группы, вызывающей нарушение внутриклеточной биотрансформации нитратов, активацию эндогенных вазоконстрикторных механизмов и увеличение внутрисосудистого объема [29,30]. Для преодоления толерантности к органическим нитратам используются доноры сульфгидрильных групп (ацетилхолин, метионин, N-ацетилцистеин); наилучшие результаты были получены, когда N-ацетилцистеин назначали до развития признаков привыкания.

В качестве причины привыкания к нитратам рассматривается снижение почечного кровотока. Подтверждением этой гипотезы служит клиническая эффективность гидралазина, который предотвращает гемодинамическую толерантность при в/в инфузии нитратов.

Использующиеся в терапевтических целях нитраты могут уменьшать надпочечниковый и гонадальный стероидогенез. Дефицит кортизона способен нарушать экскрецию воды и вести к накоплению жидкости в организме, а дефицит альдостерона может стать причиной недостатка натрия и роста уровня ренина [31].

Для предотвращения развития толерантности к нитратам было предложено использовать ИАПФ. Их действие основано на способности блокировать эффекты ренин-ангиотензиновой системы, а некоторые из этих препаратов, например каптоприл, могут выступать в качестве доноров сульфгидрильных групп. Установлено также, что ИАПФ потенцируют вазодилатирующее действие нитратов [29,30].

Однако только два метода преодоления толерантности являются клинически апробированными и изученными в пролонгированных исследованиях. Это использование более высоких доз нитратов и их прерывистое назначение. Имеющаяся информация свидетельствует о необходимости свободного от нитратов интервала времени, в течение которого следует ограничиваться приемом таблеток НГ для купирования ангинозных приступов. 12-часовой свободный интервал вполне достаточен для предупреждения толерантности при длительном назначении изосорбида динитрата с замедленным высвобождением в дозе 40 мг/сут.; 18- и 24-часовой свободный интервал должен использоваться, когда доза этого препарата составляет 80 и 120 мг соответственно [32-34].

Таким образом, место нитратов в лечении пациентов трудно переоценить. При назначении препаратов из этой группы больным теми или иными заболеваниями следует учитывать фармакокинетику конкретных лекарственных форм нитратов. Важными условиями успешного применения нитратов являются выявление возможной резистентности к их действию, предупреждение развития толерантности. Современные ретардные формы, в т.ч. изосорбида динитрата, имеют ряд существенных преимуществ, к которым, в первую очередь, следует отнести существенно меньшую вероятность развития толерантности и отсутствие синдрома «рикошета» после отмены. В настоящее время существуют препараты изосорбида динитрата пролонгированного действия: Кардикет® (ШВАРЦ ФАРМА, Германия) в таблетках по 20, 40, 60 мг и в капсулах по 120 мг.

Кардикет® ретард в капсулах назначается в дозе 120 мг/сут. однократно. Эта форма содержит две фракции: быстро растворимую, обеспечивающую наступление эффекта через 30-40 мин после приема, и медленно высвобождающуюся фракцию, обеспечивающую антиангинальный эффект в течение 10-12 часов, что обеспечивает надежный контроль ишемии в течение суток. При подборе оптимальной дозы Кардикета® ретард необходимо учитывать реакцию АД через 2 часа после его приема: снижение на 10-15 мм рт.ст. соответствует максимальной дозе для данного пациента. При наличии головной боли или избыточном снижении АД необходимо перейти на прием меньшей дозы препарата [35].

Литература

1. Elkayam U. Organic nitrates — mechanisms of action and potential limitations. Nitroglycerin 8: basics, standard and elective applications / Eight Hamburg Symposium. Ed. H.C. Mehmel. Berlin; New York: de Gruyter 1996; 75-87.
2. Wlazlowski R, Kruszynski G, Goch JH. Effects of nitrates and beta-blockers on platelet aggregation in patients with coronary heart disease. Pol Merkuriusz Lek 2000; 8(44): 77-9.
3. Лупанов В. П., Алексеева И. А., Васильева Н. Н. и др. Сравнительное изучение изосорбида ди- и моонитратов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом. Клин мед 2000; 78(9): 52-5.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Ревунова И.В. Ангиоспастическая стенокардия: диагностика, течение и медикаментозная терапия. РМЖ 1998; 6(14): 880-6.
5. Lip GYH, Lydakis C, Beevers DG. Management of patients with myocardial infarction and hypertension. European Heart Journal 2000; 21(14): 1125-34.
6. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril,

- oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345(8951): 669-85.
7. Littrell KA, Kern KB. Acute ischemic syndromes. *Adjunctive Therapy. Cardiology Clinics* 2002; 20(1): 159-75.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А.. Острые коронарные синдромы: антиишемическая и симптоматическая терапия. *Cons med* 2000; 2(11): 22-8.
9. Jugdutt BI. Effect of nitrates on myocardial remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77(13): 17C-23.
10. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-Elevation myocardial infarction—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *JACC* 2004; 44: 671-719.
11. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
12. Loeb HS, Johnson G, Henrick A, et al, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: VI78-87.
13. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
14. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: 154-235.
15. Scholze J. The spectrum of extracardial, clinical indications for nitroglycerin and nitrates. Nitroglycerin 8: basics, standard and elective applications / Eight Hamburg Symposium. Ed. H.C. Mehmel. — Berlin; New York: de Gruyter, 1996; 97-114.
16. Tucker A.T., Pearson R.M., Cooke E.D., Benjamin N. Effect of nitric-oxide-generating system on microcirculatory blood flow in skin of patients with severe Raynaud's syndrome: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9191): 1670-5.
17. Елисеева Т.О., Бишеле Н.А. Применение вазоактивных препаратов для лечения ишемических заболеваний зрительного нерва и сетчатки. *PMЖ* 2000; 8(1): 16-8.
18. Piscaglia F, Gaiani S, Siringo S, et al. Duplex-Doppler evaluation of the effects of propranolol and isosorbide-5-mononitrate on portal flow and splanchnic arterial circulation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(5): 475-81.
19. Gournay J, Masliah C, Martin T, et al. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31(6): 1239-45.
20. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001; 121(4): 908-14.
21. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 647-55.
22. Воробьева Г.И., Щелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Фармакотерапия геморроя: алгоритм выбора препарата. *Cons med* 2001; 3(11): 17-24.
23. Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, et al. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(9): 1054-7.
24. Дворецкий Л.И. Пожилой больной с хроническим обструктивным заболеванием легких в практике интерниста. *PMЖ* 1999; 7(16): 788-95.
25. Задонченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. *PMЖ* 1996; 4(12): 6-11.
26. Ribas J, Angrill J, Barbera JA, et al. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J* 1999; 13(1): 210-2.
27. Yuen KCJ, Baker NR, Rayman G. Treatment of Chronic Painful Diabetic Neuropathy With Isosorbide Dinitrate Spray. *Diabetes Care* 2002; 25: 1699-703.
28. Bertrand ME, Simoons, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21(17): 1506-32.
29. Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, Sugishita Y. Effects of enalapril during continuous nitrate therapy: analysis of diameter of coronary arteries and platelet cyclic guanosine monophosphate. *Am Heart J* 1997; 134(4): 614-21.
30. Heitzer T, Just H, Brockhoff C, et al. Long-term nitroglycerin treatment is associated with supersensitivity to vasoconstrictors in men with stable coronary artery disease: prevention by concomitant treatment with captopril. *JACC* 1998; 31(1): 83-8.
31. Panesar NS, Chan KW. Decreased steroid hormone synthesis from inorganic nitrite and nitrate: studies in vitro and in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 169(3): 222-30.
32. Abshagen U. Controlled clinical studies of tolerance development and dosing problems in nitrate therapy. *Herz* 1996; 21(Suppl 1): 23-30.
33. Ishikawa K, Yamamoto T, Kanamasa K, et al. Intermittent nitrate therapy for prior myocardial infarction does not induce rebound angina nor reduce cardiac events. *Intern Med* 2000; 39(12): 1020-6.
34. Kosmicki M, Sadowski Z, Szwed H, Kowalik I. What intervals in oral therapy of isosorbide dinitrate in various doses are sufficient to prevent nitrate tolerance? *Med Sci Monit* 2000; 6(4): 763-8.
35. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Актуальные вопросы лечения больных стабильной стенокардией. *Врач* 2005; 9: 3-7.

Поступила 16/01-2007

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в терапии артериальной гипертензии: зифеноприл — классоспецифичные эффекты и дополнительные преимущества

В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, М.В. Мациевич

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

ACE inhibitors in arterial hypertension management: zofenopril — class-specific effects and extra benefits

V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva, M.V. Matsievich

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Представлен обзор литературы, посвященный применению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в лечении артериальной гипертензии (АГ). Обсуждаются механизмы влияния ИАПФ на окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, метаболизм инсулина и глюкозы. Приведены данные о фармакологических свойствах зифеноприла и его назначении при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, зифеноприл.

The review is devoted to ACE inhibitor therapy in arterial hypertension (AH) management. The mechanisms of ACE inhibitors' effects on oxidative stress, endothelial dysfunction, insulin and glucose metabolism are discussed. The data on pharmacological characteristics of zofenopril and its use in AH are presented.

Key words: Arterial hypertension, ACE inhibitors, zofenopril.

Медикаментозная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в настоящее время считается обязательным терапевтическим вмешательством практически при всех вариантах сердечно-сосудистой патологии.

Данный факт связан с тем, что РААС играет центральную роль как в возникновении и стабилизации артериальной гипертензии (АГ), так и в реализации патологических процессов, которые приводят к серьезным сердечно-сосудистым событиям, таким как инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения, застойная сердечная недостаточность (СН) и др. Около 30 лет для лечения АГ используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), с 90-х годов в клиническую практику вошли относительно новые препараты — блокаторы ангиотензиновых (АТ₁) рецепторов (БАР), а с 2004г в фазе активных клини-

ческих испытаний находится следующий класс лекарственных средств, воздействующих на РААС, — антагонисты ренина, регистрация которых в России ожидается в ближайшее время. Столь пристальное внимание клиницистов и исследователей к РААС и стремление заблокировать ее на различных уровнях объясняется сложным многоуровневым влиянием этой системы на течение патологических процессов при кардиоваскулярной патологии и широким спектром нейрогуморальных, метаболических, трофических, воспалительных и прокоагулянтных эффектов. Эволюция представлений о функционировании РААС происходила от понимания ее роли как циркулирующей эндокринной системы до признания ее значения в органопротекции, метаболизме, атерогенезе. В середине 80-х годов прошлого века показана возможность синтеза ангиотензина II (АТII) локально на тканевом уровне. В дальнейшем

было продемонстрировано существование РАСС в различных тканях: сердце, почки, мозг, надпочечники, эндотелий сосудов и т. д., и активация локальных, тканевых РААС на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

ИАПФ: АГ и органопротекция

В целом ряде крупных, многоцентровых исследований была доказана способность ИАПФ предупреждать сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у больных АГ: CAPPP (Captopril Prevention Project), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), STOP Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study). Эти данные легли в основу рекомендаций по применению ИАПФ в качестве лекарственных препаратов первого ряда в терапии АГ (ESC/ESH 2003, ВНОК 2004) [1]. Особенностью данного класса препаратов является наличие целого ряда органопротективных свойств, вытекающих из механизмов действия, показанных в многочисленных исследованиях. Доказанные органопротективные свойства делают ИАПФ препаратами выбора во многих клинических ситуациях и вариантах АГ:

- кардиопротективное действие: регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), торможение и регресс ремоделирования ЛЖ и систолической дисфункции;

- вазопротективное действие: улучшение эластических свойств крупных артерий, регресс сосудистого ремоделирования, антиатеросклеротическое действие: PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study), SECURE-HOPE-substudy (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E -HORE);

- нефропротективное действие: доказано для диабетической и недиабетической нефропатии: FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), MICRO-HOPE (Microalbuminuria Cardiovascular and Renal Outcomes in HOPE), REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), EUCLID (EURODIAB Contolled trial on Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes), AIPRI (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency), BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril And Nifedipine Trial);

- влияние на эндотелиальную функцию (ЭФ) и гемостаз: ↑ оксида азота (NO), ↑ простациклина, ↑ эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации, ↓ прокоагулянтного потенциала, ↑ тканевого активатора плазминогена, ↓ агрегации тромбоцитов: TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), PERFECT (PERindopril – Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial), PERTINENT (PERindopril – Trombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation).

Роль РААС в дисфункции эндотелия, системном воспалении и атерогенезе

Существуют доказательства, что АПГ повышает интенсивность окислительного стресса (ОС) и воспаления в сосудистой стенке. Активация РААС усиливает продукцию свободных радикалов частично через активацию мембраносвязанного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного (НАДФН) оксидазы. Эти ферменты представлены в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, фибробластах и фагоцитарных моноцитах. Продукция свободных радикалов повышается различными путями, включая активацию ксантиноксидазы, автоокисление НАДФН и подавление продукции супероксиддисмутазы. Повышенная продукция свободных радикалов инактивирует NO, в результате образуется пероксинитрит – мощный окислитель, который в дальнейшем способствует вазоконстрикции и повреждению эндотелия сосудов. Являясь сильнодействующим провоспалительным агентом, АПГ регулирует экспрессию многих чувствительных окислительно-восстановительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые вовлечены в патогенез атеросклероза. Под действием АПГ происходит окисление липопротеинов низкой плотности (ЛНП) макрофагами, увеличивается васкулярная проницаемость [2]. Один из эффектов АПГ – активация ядерного фактора транскрипции, который стимулирует экспрессию цитокинов, белков-хемоаттрактантов, адгезивных молекул, что потенцирует прилипание моноцитов к поверхности эндотелия и их проникновение в интиму сосуда. ОС, в частности активные формы кислорода, служит причиной разрушения NO. АПГ во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ восстанавливает баланс между двумя вазоактивными системами: АПГ и NO [3].

NO кроме мощной вазодилатации предупреждает агрегацию тромбоцитов и активность ряда клеток (особенно моноцитов, способных трансформироваться в липид-содержащие макрофаги), а также тормозит пролиферацию ГМК – неотъемлемые компоненты атеросклеротического поражения артерий. Предполагают, что повреждение эндотелия прежде всего влияет на продукцию эндотелиальной NO-синтазы [3,5].

Известно, что ИАПФ приводят к увеличению тканевого брадикинина. Вазопротективные, антипролиферативные, антисклеротические свойства и, кроме того, острые вазодилаторные эффекты ИАПФ можно объяснить эндотелий-зависимыми реакциями, связанными со свойствами ИАПФ предотвращать расщепление брадикинина. Брадикинин – мощный стимулятор высвобождения эндотелий-зависимых расслабляющих факторов, таких

как NO, эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации и простагландин [4,5].

ИАПФ — эндотелий-регулирующие, вазопротективные и антисклеротические свойства

Влияние ИАПФ на функцию эндотелия связано со способностью препаратов этой группы посредством уменьшения активности АТII и окислительных процессов предотвращать разрушение NO и воздействовать на целый ряд эндотелиальных субстанций [3].

На моделях АГ у животных и при эссенциальной АГ у человека доказано, что ИАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, квинаприл и др.) улучшают ацетилхолин-опосредованную и брадикинин-обусловленную дилатацию артерий различной локализации: эпикардиальных артерий и микрососудов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ, плечевой артерии, сосудов почек [6,7]. Способность ИАПФ корректировать ЭФ и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в клиническом исследовании TREND, которое подтвердило данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у ИАПФ эндотелий-модулирующих и антиатеросклеротических свойств. В 6-месячном рандомизированном исследовании у 129 больных ИБС изучали способность квинаприла восстанавливать нарушенную функцию коронарных артерий, которую оценивали с помощью пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина при коронароангиографии. Выявлено достоверное уменьшение на 10-20% степени выраженности вазоконстрикторных реакций после 6-месячной терапии. В исследованиях EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) — substudy PERFECT и PERTINENT, показано улучшение эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии у пациентов стабильной ИБС в группе периндоприла в сравнении с плацебо и влияние препарата на эндотелиальную NO-синтазу [8,9].

Антиатеросклеротическое действие ИАПФ подтверждено в исследовании SECURE-HOPE-substudy — достоверное замедление прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий (толщина интима-медия сонной артерии) на фоне рамиприла у пациентов высокого кардиоваскулярного риска в сравнении с плацебо. В исследовании RHYLLIS оценивалось влияние антигипертензивной и липид-снижающей терапии у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией на прогрессию атеросклероза сонных артерий. Данное исследование является единственным, в котором антиатеросклеротические эффекты ИАПФ изучались в группе больных АГ без другой сердечно-сосудистой патологии. В результате получены данные о торможении атеросклероза сонных артерий на фоне фозиноприла при отсутствии достоверных изменений в группе гидрохлортиазида (HCTZ) [10].

РААС и углеводный обмен

В многочисленных исследованиях доказана способность РААС через различные механизмы влиять на секрецию инсулина и чувствительность периферических тканей к нему. Согласно экспериментальным данным введение АТII в островковый аппарат поджелудочной железы вызывает снижение секреции инсулина, а на фоне блокирования РААС наблюдается увеличение его синтеза. Данный факт длительное время объясняли опосредованным воздействием АТII на тонус сосудов в островковом аппарате поджелудочной железы с восстановлением кровотока и увеличением секреции инсулина при ингибировании РААС. С эволюцией представлений о РААС как тканевой эндокринной системе в дальнейшем было доказано существование различных компонентов РААС в β -клетках поджелудочной железы. В островковом аппарате были идентифицированы АТII, АПФ, АТ₁ и АТ₂ рецепторы. Таким образом, были раскрыты истинные механизмы снижения секреции инсулина при активации РААС, также было обнаружено увеличение фиброза и апоптоза β -клеток, усиление ОС под воздействием АТII, что также приводит к нарушению синтеза инсулина, т. к. ткань поджелудочной железы, как известно, высокочувствительна к окислительному повреждению из-за слабовыраженной антиокислительной активности. Кроме того, гипергликемия при сахарном диабете (СД) способна активировать локальные РААС, в т.ч. в поджелудочной железе [11,12].

Другой механизм действия РААС на углеводный обмен — способность АТII влиять на инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей. В исследованиях была показана тесная взаимосвязь пострецепторных сигнальных путей инсулина и АТII. При введении АТII в эксперименте происходило блокирование базальной и стимулированной инсулином фосфатидилинозитол-3-киназы, что приводило к нарушению метаболических и сосудорасширяющих эффектов и инсулина, таких как транспорт глюкозы и секреция NO в инсулин-чувствительных тканях, в т.ч. в клетках сосудов. Одновременно с торможением метаболического эффекта инсулина под воздействием АТII происходит активация другого сигнального пути инсулина — митоген-активированной протеинкиназы, что сопровождается ускорением митогенных, пролиферативных клеточных процессов с формированием гипертрофии и ремоделирования [13].

Таким образом, РААС способна усиливать два ведущих патогенетических механизма формирования нарушений углеводного обмена — снижение секреции инсулина и усиление ИР периферических тканей. Исходя из этого, становятся более понятными возможные механизмы профилактического действия торможения РААС в отношении возникновения новых случаев СД.

ИАПФ и метаболический статус

В клинической группе пациентов с метаболическим синдромом (МС) и СД типа 2 (СД-2) ИАПФ обладают целым рядом преимуществ: снижение ИР, улучшение гликемического контроля, отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены, нефропротективное действие [14].

По данным ряда клинических и экспериментальных исследований, ИАПФ способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижать количество новых случаев СД-2 при терапии АГ. По результатам исследования HOPE, CAPPP и ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent HEART Attack Trial) применение рамиприла в сравнении с плацебо, каптоприла в сравнении с β -адреноблокатором (БАБ) и диуретиком, лизиноприла в сравнении с диуретиком и антагонистом кальция (АК) привело к уменьшению числа новых случаев СД-2 у пациентов с АГ.

В недавно опубликованной обзорной статье обсуждались метаболические и, особенно, «диабетогенные», эффекты различных групп антигипертензивных препаратов. «Старые» — тиазидные диуретики, БАБ, и «новые» — ИАПФ, БАР, АК, препараты сравнивались при мета-анализе 7 крупных, многоцентровых исследований ($n=58010$). ИАПФ и БАР снижали риск возникновения новых случаев СД на 20%, АК — на 16%. В сравнении, «старые» антигипертензивные препараты значительно увеличивали количество новых случаев СД-2 [14,15].

ИАПФ и ИБС

Снижение повышенного артериального давления (АД) является наиболее важным протективным механизмом основных классов антигипертензивных препаратов — данный факт не вызывает сомнения. Однако результаты многочисленных исследований свойств и эффектов ИАПФ заставляют исследователей продолжать дискуссию о существовании АД-независимых эффектов антигипертензивных препаратов.

Исследование HOPE открыло новую эру ИАПФ в лечении коронарной болезни сердца (КБС). Данная работа была нацелена на пациентов с КБС, заболеваниями периферических сосудов, инсультом в анамнезе или СД с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Главным результатом исследования явилось 5-летнее снижение риска случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсультов на 22% у пациентов на фоне лечения рамиприлом по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$).

Совсем недавно было завершено исследование EUROPA, в котором изучалась способность ИАПФ — периндоприла, уменьшать смертность от ССЗ, частоту ИМ и остановки сердца в широкой популяции больных стабильной ИБС, не имеющих СН или выраженной АГ. Средний срок наблюдения соста-

вил 4,2 года. У пациентов, получавших периндоприл, риск смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или остановки сердца был ниже на 20% в сравнении с группой плацебо ($p=0,0003$). С другой стороны, в исследовании PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition) было показано, что частота возникновения первичной конечной точки (случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или коронарной реваскуляризации) за период наблюдения 4,8 года была 21,9% в группе трандолаприла и 22,5% в группе плацебо ($p=0,43$). Не получено данных, подтверждающих, что добавление ИАПФ обеспечивает дополнительную пользу больным со стабильной КБС и сохраненной функцией ЛЖ, получающих современную стандартную терапию, у которых частота сердечно-сосудистых событий ниже, чем в предшествующих исследованиях ИАПФ при сосудистых заболеваниях [16].

Таким образом, ИАПФ, помимо антигипертензивной эффективности, обладают целым рядом органопротективных свойств, способностью тормозить атерогенез, регулировать ЭФ, влиять на метаболизм инсулина и глюкозы. Количество препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике, насчитывает несколько десятков. С момента открытия каптоприла было разработано и выпущено на рынок большое количество ИАПФ, причем, несмотря на общий механизм действия — подавление АПФ, они значительно различаются по химическому строению, функциональным группам (сульфгидрильной-SH у каптоприла и зофеноприла; карбоксильной-COОН у эналаприла; фосфиновая у фозиноприла), молекуле-предшественнику, мощности действия, дополнительным фармакологическим свойствам, клиническому фармакокинетическому профилю. ИАПФ также различают по мощности подавления АПФ в различных тканях и органах. Последнее свойство может иметь терапевтическое значение, поскольку клиническая эффективность ИАПФ в значительной мере связана с подавлением АПФ не только в плазме, но и в тканях-мишенях, в т.ч. тканях сердца, сосудов, почек. Внедрение в клиническую практику нового ИАПФ обречено на неудачу при отсутствии дополнительных эффектов и преимуществ, позволяющих выделить данный препарат из класса в целом.

Фармакологические свойства зофеноприла

Зофеноприл — патентованное название Зокардис® (БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия) является новым кардиопротективным и вазопротективным ИАПФ, содержащим в своей молекуле SH группу, которая обладает способностью поглощать активные формы кислорода и обуславливает ряд дополнительных свойств: коррекция эндотелиальной дисфункции, обратное развитие толерантности к нитратам, противоишемическое,

противовоспалительное и противоатерогенное действия, уменьшение процессов апоптоза.

Зофеноприл — молекула-предшественник, которая гидролизуется до активного метаболита — зофеноприлата. Зофеноприл обладает высокой липофильностью, что объясняет хорошее проникновение в органы и ткани при назначении *per os*. Показано, что превращение зофеноприла в активную форму происходит как в плазме, так и в различных тканях, в которых молекула-предшественник полностью и быстро преобразуется в активный ИАПФ [17]. Этим зофеноприл отличается от других препаратов того же класса (рамприла, фозиноприла и эналаприла), активация которых в значительной степени происходит в плазме крови и в почках.

С химической точки зрения зофеноприлат обладает повышенным коэффициентом распределения октанола в воде, свидетельствующим о его более выраженной липофильности по сравнению с другими препаратами того же класса (т.е., каптоприлом, эналаприлатом и лизиноприлом) и позволяющим зофеноприлу легче достигать молекул АПФ в тканях [18].

Максимальная концентрация зофеноприлата в крови достигается спустя 0,46 часа после перорального приема или внутривенного введения. Среднее время нахождения препарата в организме составляет 3,3 часа, среднее время всасывания — 1,4 часа. Абсолютное значение биодоступности зофеноприлата, рассчитанное по площади под кривой измерения концентрации в крови по времени (AUC) оказалось равным 78%, а по экскреции с мочой — 65%. Зофеноприлат активно метаболизируется путем конъюгации в печени и экскретируется преимущественно с мочой (~ 70%), в меньшей степени с желчью и калом (20% и 10% соответственно) [17].

Ингибирующее действие зофеноприлата на АПФ было впервые показано *in vitro* в легких кролика. В подвздошной кишке морских свинок зофеноприл подавлял контрактильную реакцию на АГ-I в диапазоне концентраций, который был значительно ниже установленного для каптоприла, что свидетельствует о том, что мощность зофеноприла в эквивалентных концентрациях оказывается в 3–8 раз выше [19]. При изучении действия зофеноприлата на АПФ в гомогенатах различных тканей (аорты, головного мозга, легких, почек, сыворотки) был отмечен сопоставимый подавляющий эффект препарата, причем он был в 2 раза выше, чем у эналаприлата и фозиноприлата. Зофеноприл также вызывал дозозависимое и высокоспецифичное подавление АПФ *in vivo*, которое, в молярном отношении, было в 6–10 раз выше, чем у каптоприла [20].

Изменения, вызванные длительным приемом зофеноприла, не отличаются от эффектов других ИАПФ. Мониторинг материнской и фетальной токсичности препарата у кроликов не показал различий по сравнению с другими ИАПФ. На основе

результатов многочисленных исследований «*in vitro*» и «*in vivo*» было установлено, что зофеноприл не обладает мутагенным или канцерогенным потенциалом [20].

Влияние зофеноприла на ЭФ и ОС. Существуют предположения, что свободная SH группа позволяет зофеноприлату нейтрализовывать реактивные формы свободных радикалов кислорода, например, гидроксильного радикала. Доказано, что положительные эффекты SH ИАПФ на сердечно-сосудистую систему связаны также с их антиоксидантной активностью. Эффект «очистки от свободных радикалов» был продемонстрирован в исследовании, в котором зофеноприл значительно уменьшал продукцию реактивных форм свободных радикалов кислорода и супероксид аниона в клетках, тогда как эналаприл не вызывал никаких существенных изменений этих показателей по сравнению с контрольной группой [21].

Защитные эффекты SH ИАПФ от повреждения клеток свободными радикалами были также доказаны в культуре эндотелиальных клеток, подвергнутых действию супероксид аниона и гидроксильного радикала. При низких концентрациях (10 μ M), SH ИАПФ не только ограничивали гибель клеток, но также уменьшали степень «набухания мембран». Лизиноприл и эналаприл были неэффективны в концентрациях до 200 μ M. Антиоксидантный эффект перорального назначения зофеноприла был продемонстрирован на модели атеросклероза при наследственной гиперлипидемии кроликов. Зофеноприл уменьшал формирование атеросклеротической бляшки, образование пенистых клеток из макрофагов и степень окисления ЛНП [20]. Сокращение размеров атеросклеротической бляшки аорты крыс наблюдали после лечения зофеноприлом значительно в большей степени, чем на фоне применения эналаприла и каптоприла [22].

Протективный эффект зофеноприла на ЭФ осуществляется также за счет его воздействия на NO. Установлено, что препарат активизирует эндотелиальную NO-синтазу, ингибирует высвобождение эндотелина-1 более значимо, чем на фоне применения лизиноприла и эналаприла. Было показано, что зофеноприл стимулирует значительно большую выработку NO из эндотелиальных клеток, чем каптоприл, лизиноприл и эналаприлат [23–24].

Антиоксидантные эффекты зофеноприла, наблюдаемые в исследованиях *in vitro* были подтверждены в клинической группе больных АГ. Пациенты лечились зофеноприлом в дозе 15–30 мг/сут. или эналаприлом в дозе 20 мг/сут. ($n=48$ в каждой группе). Исходно и после 12-недельной терапии оценивались показатели системного ОС: малоновый диальдегид (МДА), изопростаны и активность эндотелиальной NO-синтазы. В группе пациентов с АГ произошло значительное увеличение уровня окисляемости ЛНП и системного ОС. На фоне ле-

чения зофеноприлом (но не эналаприлом) значительно уменьшилась выработка МДА и изопростанов и увеличилась активность NO-синтазы [25].

Таким образом, зофеноприл нивелирует проявления ОС и улучшает выработку NO у больных эссенциальной АГ, чем обоснован его вазопротективный эффект с замедлением развития сосудистой дисфункции и атерогенеза.

Известно, что АГ может привести к ремоделированию сердца, главным образом путем накопления коллагена в миокардиальном интерстиции и увеличения объема кардиомиоцитов. Ингибирование АПФ способствует регрессии миокардиального фиброза, но для достижения этого эффекта ИАПФ должны иметь высокую степень проникновения в ткани (высокую степень липофильности) и антиокислительные свойства, приводящие к торможению отложения коллагена. Зофеноприл, обладая всеми этими признаками, значительно уменьшал общее количество коллагена в ЛЖ при спонтанной АГ крыс (SHR). В исследованиях с каптоприлом также было обнаружено, что SH группа ИАПФ, обладающая антиокислительными свойствами, может играть важную роль в нормализации распределения коллагена при миокардиальной гипертрофии [26].

Зофеноприл при АГ. Эпидемиологические исследования показали, что антигипертензивная терапия уменьшает риск развития ССО и этот эффект становится значимым при уменьшении диастолического АД (ДАД) на 4-6 мм рт.ст. Согласно современной патофизиологической концепции, эффективность антигипертензивной терапии должна оцениваться по суточному мониторингованию АД (СМАД), контролируемому у амбулаторных больных, что является лучшим отражением степени повышения АД в сравнении с классическим методом сфигмоманометрии.

Дозозависимая реакция на зофеноприл при АГ. Для изучения влияния зофеноприла в дозах 7,5-60 мг/сут. на регуляцию уровня АД в течение 24 часов по данным СМАД было проведено мультицентровое исследование [27]. Доказано, что для клинически значимого снижения ДАД при АГ I-II степеней (ст.) согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 необходим прием зофеноприла в дозе >15 мг/сут. Установлено, что зофеноприл в дозах 30 мг и 60 мг при АГ I-II ст. оказывал выраженное антигипертензивное действие как в отношении снижения абсолютных значений ДАД, так и в отношении доли пациентов, у которых удавалось добиться нормализации ДАД (54,3% и 69,4% соответственно).

Сравнительные исследования. На основе результатов выше упомянутого исследования, предполагая, что эффективными дозами зофеноприла являются 30-60 мг/сут., был проведен ряд других рандомизированных, двойных слепых, в параллельных группах, многоцентровых исследований для оценки эффективности и безопасности зофеноприла в

сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами основных классов, которые в настоящее время рекомендуют применять при лечении АГ: АК, БАБ, БАР.

В исследовании зофеноприл vs эналаприла приняли участие 360 пациентов в возрасте 18-70 лет с диагнозом АГ I-II ст. Цель этого исследования состояла в оценке эффективности и безопасности 12-недельной терапии зофеноприлом в дозе 30 и 60 мг/сут. и эналаприлом 20 и 40 мг/сут. Антигипертензивная эффективность зофеноприла была сопоставима с эналаприлом. Оба препарата показали хороший профиль безопасности, однако побочных эффектов, ассоциированных с препаратом, в группе зофеноприла было меньше по сравнению с эналаприлом (11,0% vs 17,9% соответственно) [27].

В сравнительном исследовании с ателололом участвовало 304 пациента в возрасте 18-75 лет с неосложненной АГ I-II ст. Пациенты получали 30 мг/сут. зофеноприла или 50 мг/сут. ателолола с удвоением дозы при неадекватном контроле АД. Результаты этого исследования показали, что зофеноприл обладает сопоставимой с ателололом эффективностью и переносимостью при отсутствии воздействия на частоту сердечных сокращений [27].

В другом исследовании зофеноприл vs амлодипина участвовали 303 пациента в возрасте 18-75 лет с АГ I-II ст. стабильного течения. Пациенты получали 30 мг/сут. зофеноприла или 5 мг/сут. амлодипина; эти дозы могли быть удвоены при неадекватном контроле величины АД к концу первых четырех недель терапии. Снижение среднего ДАД при лечении этими двумя препаратами было статистически и клинически эквивалентно. При изучении безопасности, главным побочным эффектом в группе зофеноприла был сухой кашель (n=5) и отеки голеней в группе амлодипина (n=17). Прекращений лечения из-за развития неблагоприятных событий было больше в группе амлодипина [27].

В сравнительном исследовании зофеноприл vs лизиноприла в группе пожилых пациентов с АГ I-II ст. было установлено, что 30 мг/сут. или 60 мг/сут. зофеноприла сопоставимы по эффективности с 10 мг/сут. или 20 мг/сут. лизиноприла. В остальных показателях статистически значимая разница отсутствовала [28].

Эффективность зофеноприла сравнивали с кандесартаном. Пациенты получали зофеноприл в дозе 30 мг/сут. или кандесартан 8 мг/сут. с удвоением дозы при недостаточном антигипертензивном эффекте. При обработке полученных результатов не были отмечены достоверные различия между двумя группами лечения. Результаты СМАД при монотерапии зофеноприлом были подобны кандесартану [29].

В целом, в клинических испытаниях при АГ I-II ст. было выявлено, что лечение зофеноприлом в дозе 30-60 мг/сут. оказалось не менее эффективным, чем обычные схемы терапии с помощью других наиболее

широко применяемых антигипертензивных препаратов. Нежелательные эффекты, описанные в клинических испытаниях зофеноприла, были специфичными для класса, легкими и преходящими; только в редких случаях оказывались причиной отмены препарата. К этим нежелательным эффектам относились гипотония, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, гиперкалиемия, брадикардия, кашель, ангионевротический отек. Хороший профиль переносимости может снизить частоту замены антигипертензивных препаратов, и тем самым повысить эффективность антигипертензивной терапии.

Эффективность и переносимость зофеноприла в сочетании с гидрохлортиазидом. Комбинированная терапия все чаще назначается в общей практике лечения АГ, поскольку недостаточная эффективность монотерапии наблюдается у многих пациентов. Эффективность комбинации зофеноприл 30 мг/сут. с НСТЗ 12,5 мг/сут. у больных с нерегулируемой мягкой и среднетяжелой АГ при монотерапии была оценена в исследовании, в котором участвовали 369 пациентов (ДАД 90-109 мм рт.ст.). Ответ на комби-

нированную терапию был более значимым: уровень АД достиг плато после 8 недель монотерапии зофеноприлом и продолжал уменьшаться у пациентов, лечившихся зофеноприлом 30 мг/сут. с НСТЗ 12,5 мг/сут. Это исследование подтверждало высокую эффективность комбинации зофеноприла 30 мг/сут. и НСТЗ 12,5 мг/сут. по сравнению с монотерапией. При оценке безопасности комбинированной терапии не было найдено статистически значимых различий в количестве побочных эффектов между пациентами, использовавшими монотерапию зофеноприлом и теми, кто получал комбинированное лечение [30].

Таким образом, зофеноприл является ИАПФ с высокой тканевой аффинностью, обладает кардио- и вазопротективными свойствами с дополнительными преимуществами в виде высокой антиоксидантной активности, что позволяет использовать его для лечения и профилактики ССЗ. На основании данных целого ряда клинических исследований доказана высокая эффективность зофеноприла у пациентов с АГ.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
2. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part 1: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003; 108: 1912-6.
3. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida 1998; 42 p.
4. Busse R, Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1991; 344: 126-9.
5. Scholkens BA, Unger T. ACE Inhibitors, Endothelial function and Atherosclerosis. Amsterdam Media Medica Publications. March 1993.
6. Creager MA, Roddy MA. Effects of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 24: 499-505.
7. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charbonneau FA. Comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *JACC* 1998; 31(2Suppl A): 327A. Abstract.
8. Mancini GBJ, Henry G, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
9. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. и др. Информационное письмо. ВНОК. Результаты исследования EUROPA: периндоприл показан больным стабильной ИБС. *Фарматека* 2004; 2: 14-5.
10. HOPE study. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
11. Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia* 2004; 47: 240-8.
12. Tikellis C, Wookey P, Candido R. Improved islet morphology after blockade of the rennin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes* 2004; 53: 989-97.
13. Folli F, SaadMJA, Velloso L, et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II Signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133-9.
14. Califf RM. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies. *Eur Heart J* 2003; 5: 13-8.
15. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetics. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-8.
16. The PEACE Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
17. Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zofenopril in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forsch* 1999; 49: 992-6.
18. Sun Y, Mendelsohn FA. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart, kidney, and serum studied ex vivo after administration of Zofenopril, captopril, and lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(4): 478-86.
19. Corseaux D, Ollivier V, Fontaine V. Hemostasis Imbalance in Experimental Hypertension. *Molec Med* 2002; 8(4): 169-78.
20. Subissi A, Evangelista S., Giachetti A. Preclinical Profile of Zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Reviews* 1999; 17(2): 115-33.
21. Cominacini L, Pasini AF, 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.
22. De Nigris F, D'Armiento FP, Somma P, et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to «in vitro» oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001; 81(2-3): 107-15, 115-6.

23. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 1997; 482: 95-9.
24. Buikema H, Monnick SH, Tio RA, et al. Comparison of Zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130(8): 1999-2007.
25. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148(1): e5.
26. Gagnon C, Legault F, Gerald P, et al. Inverse effects of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on prevention of cardiac hypertrophy and collagen distribution in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol* 2004; 97(3): 373-81.
27. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, et al. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965-77.
28. Malacco E, Piazza S, Omboni S. Zofenopril versus lisinopril in the treatment of essential hypertension in elderly patients: a multicentre, randomized, double-blind study. *Clin Drug Invest* 2005; 25(3): 175-82.
29. Leonetti G, Rappelli A, Omboni S., Behalf of the Study Group. A similar 24 h blood pressure control is obtained by zofenopril and candesartan in essential hypertensive patients. *Blood Pressure* 2006; 15(Suppl 1): 18-26.
30. Zanchetti A, Parati G, Malacco E. Zofenopril plus Hydrochlorothiazide: Combination Therapy for the Treatment of Mild to Moderate. *Hypertension Drugs* 2006; 66(8): 1107-15.

Поступила 30/01-07

Изолированная систолическая артериальная гипертензия

Л.Г. Ратова, И.Е. Чазова

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Isolated systolic arterial hypertension

L.G. Ratova, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В обзоре обсуждаются различные аспекты изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ). Представлены общие принципы диагностики и лечения ИСАГ у пожилых и очень пожилых людей.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, лечение, пожилые.

The review focuses on various aspects of isolated systolic arterial hypertension (ISAH). Main principles of ISAH diagnostics and treatment in the elderly are presented.

Key words: Isolated systolic arterial hypertension, treatment, elderly patients.

Введение

Переход от общества с высокой рождаемостью и высокой смертностью к обществу с низкой рождаемостью и увеличивающейся продолжительностью жизни в 90-е годы прошлого века привел к выравниванию пропорций людей разного возраста в составе населения развитых стран. Увеличение продолжительности жизни населения способствует тому, что важным демографическим признаком современного мира становится прогрессирующее старение населения. По данным Всероссийской переписи населения 2002г доля людей > 60 лет составляет 20,3%, а к 2035 году ожидается, что каждый четвертый человек в стране будет в возрасте > 65 лет. Учитывая, что на 20% пожилых людей расходуется 1/3 средств, выделяемых на здравоохранение, требуется особое внимание к проблеме артериальной гипертензии (АГ) у этой категории населения, поскольку АГ является одним из наиболее важных факторов риска (ФР) повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, уменьшения функциональных способностей и ухудшения качества жизни (КЖ). Наличие АГ у лиц в возрасте > 60 лет увели-

чивает общую смертность в 2 раза и кардиоваскулярную в 3 раза, она же «ответственна» за 42% инсультов у мужчин и 70% у женщин [1]. Адекватная коррекция повышенного артериального давления (АД) благоприятно изменяет течение АГ, через 4-5 лет приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 15-20% и способствует длительному сохранению трудоспособности больных [2]. С учетом увеличения доли пожилых людей в популяции, лечение АГ, в т.ч. изолированной систолической АГ (ИСАГ) у лиц пожилого и очень пожилого возраста является одной из ведущих медико-социальных и экономических проблем.

Определение и классификация

Для ИСАГ характерно повышение систолического АД (САД) > 140 мм рт.ст. при нормальном или несколько сниженном диастолическом АД (ДАД) ≤ 90 мм рт.ст. ИСАГ сопровождается повышением пульсового артериального давления (ПАД).

Практически на протяжении целого века АГ рассматривалась как заболевание артериальных со-

судов мелкого калибра: увеличение мышечного тонуса в артериолах приводит к росту сосудистого сопротивления и вследствие этого — к повышению среднего артериального давления (СрАД). Учитывая, что СрАД ближе к ДАД, чем к САД, единственным определяющим диагноз и лечение был уровень ДАД.

До начала 90-х годов XX века критерием ИСАГ часто рассматривали САД >160 мм рт.ст. при ДАД $<90-95$ мм рт.ст. В 1993г эксперты ВОЗ/МОГ и Объединенного национального комитета США по выявлению, оценке и лечению повышенного АД (JNC) пересмотрели критерии диагностики АГ. Критерием ИСАГ стали считать уровень САД >140 мм рт.ст. при ДАД <90 мм рт.ст. В классификации ВОЗ/МОГ 1993 введено понятие «пограничной изолированной систолической гипертонии», под которой подразумевается повышение САД в пределах $140-160$ мм рт.ст., а в классификации 1999г — в пределах $140-149$ мм рт.ст. Согласно второму пересмотру Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ, ИСАГ диагностируется при САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. [3].

Эпидемиология

Доказано, что с возрастом увеличиваются уровни САД и ДАД. САД продолжает повышаться до 70-80 лет, тогда как ДАД только до 50-60 лет, а затем его уровень может даже снижаться (рисунок 1). Эти тенденции в изменении САД и ДАД объясняют повышение ПАД и рост распространенности ИСАГ с возрастом. Они отмечались в одномоментных [4,5] и проспективных [4] исследованиях (рисунок 1). Пик повышения АД наблюдается в более молодом возрасте чаще у мужчин, чем у женщин. Лица с высоким АД в молодости имеют более выраженное повышение АД с возрастом. Повышение АД не является, однако, закономерным следствием старения [4]. У многих пожилых людей уровень АД нормальный или даже пониженный, хотя распространение АГ, и в частности ИСАГ, особенно увеличивается у пожилых. ИСАГ имеет место у 64,8% людей >60 лет. Результаты исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) показали, что в возрасте 60-69 лет ИСАГ диагностируется у 8%, в 70-79 лет у 11% и >80 лет у 22% [6]. Существуют различия в распространенности АГ в разных этнических группах. Возможно, такие факторы, как социальное положение и культурные традиции, играют роль в развитии АГ.

На оценку распространенности ИСАГ влияют методы, используемые для диагностики ИСАГ, в частности кратность измерений АД и выбранная пороговая точка ДАД — 90 или 95 мм рт.ст. Распространенность ИСАГ среди 3245 лиц снизилась с 13,9% до 2,7% при учете данных измерения АД, полученных при трех врачебных осмотрах [5]. Подобная динамика была обнаружена и в других работах.

При изменении пороговой точки ДАД с <95 мм рт.ст. до <90 мм рт.ст. распространенность ИСАГ снизилась с 3,2% до 2,3% в исследованиях, проведенных в Бельгии [5], с 3,9% до 2,4% в исследованиях HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program) [4,7] и с 13,4% до 8,4% в исследованиях Evans Country.

Для описания зависимости между распространенностью ИСАГ и возрастом создана модель регрессии второго порядка, вариации в которой отражают не только биологическую изменчивость, но и различия как в методологии исследований, так и между изучаемыми популяциями [4,5,8,9]. Частота распространения ИСАГ, предсказанная на основе этой модели с учетом размера выборок, находится в криволинейной зависимости от возраста больных и составила 0,028% для 30-летнего возраста; 0,1% для 40; 0,8% для 50; 5% для 60; 12,6% для 70; 25,6% для 80 лет. Сходные значения были получены в других исследованиях [5,10]. В среднем распространенность ИСАГ у женщин была на 43% выше, чем у мужчин ($p<0,01$). Частота ИСАГ повышается при ожирении, особенно у женщин [4,5,8,11]. Пограничная ИСАГ — самая распространенная форма АГ у нелеченых мужчин и женщин >60 лет [12].

Патофизиология

Несмотря на то, что АГ не является собственно свойством старения, ей сопутствуют возрастные изменения сердечно-сосудистой системы (ССС). Несколько лет назад исследование STARR показало, что происходит снижение сердечного индекса (СИ) на 8,4 мл/мин/м² за каждый год жизни [4]. Существует линейное снижение СИ с увеличением возраста на 1% за год [13]. Если АД сохраняется повышенным, то снижение сердечного выброса ведет к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления. Считают, что данная закономерность существует в нормотензивной пожилой популяции. Одновременно происходит снижение чувствительности ССС к адренергической стимуляции, (при физической нагрузке, назначении изопроterenоло), которая влияет на ускорение сердечного ритма и увеличение объемного кровотока мозга [4]. В процессе старения уменьшается количество эластических волокон в соединительной ткани пропорционально увеличению отложения коллагена, эластина, гликозаминогликанов и кальция [5]; это вызывает склероз и фиброз различных тканей, включая медию кровеносных сосудов, сердечные клапаны и их хорды, снижая тем самым эластичность аорты и других артерий. На увеличение жесткости артериальной стенки влияют такие факторы, как возраст, наличие АГ, атеросклероза и сахарного диабета (СД). Растяжимость аортальной стенки во время систолы желудочков снижается, и давление не может быть «погашено» стенкой аорты. Таким же образом уменьшается способность к отражению

давления в диастолу, все это ведет к увеличению ПАД [4]. С возрастом происходит увеличение скорости пульсовой волны (СПВ). Исследования показали, что артериальные вазодилататоры, такие как нитропруссид, могут снижать СПВ в аорте, что свидетельствует о том, что изменения в аорте являются следствием изменения комплайенса гладких мышц, нейрогуморального статуса, толщины аортальной стенки или их сочетания, а не следствием фиброза или атеросклероза [14].

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы снижается с возрастом, что частично связано с уменьшением реактивности нервной системы. Активность ренина плазмы и уровень ангиотензина II (АТ II) и альдостерона с возрастом уменьшаются, однако неизвестно, как это влияет на патофизиологию АГ у пожилых [4]. Секрция ренина плазмы и его активность или то и другое в ответ на потерю соли, прием диуретиков, ортостаз и стимуляцию катехоламинами в пожилом возрасте подавлены [4]. Отмечается возраст-зависимое истончение коркового слоя почек, уменьшение массы почек, снижение чувствительности к циркулирующим катехоламинам. Хотя число, или плотность, или то и другое β -адренорецепторов не изменяется, их чувствительность с возрастом снижается. Пожилые склонны к развитию дегидратации и ортостатической гипотонии частично из-за замедления активации нейрогуморальных механизмов в ответ на уменьшение эффективного объема крови [4]. Функция симпатической нервной системы также изменяется с возрастом: уровень катехоламинов в крови повышается и к 70 годам становится в 2 раза выше, чем в 20 лет. Это не ведет к состоянию гиперadreнергии, поскольку чувствительность β -адренорецепторов снижена, как и реактивность α -адренорецепторов. В миокарде происходит снижение концентрации катехоламинов, что возможно в сочетании с анатомическими возрастными изменениями, может объяснить снижение сократимости миокарда левого желудочка [4]. Механизм повышения уровня норадреналина у пожилых возможно связан с уменьшением его печеночного клиренса, а также с компенсаторной реакцией на снижение чувствительности адренергических рецепторов.

Следует различать первичную и вторичную ИСАГ. Вторичные формы могут быть обусловлены увеличением минутного объема сердца, например при тиреотоксикозе, или анемии, или наложением в систолу прямой и отраженной волн давления, например при артериосклеротической облитерации нижних конечностей [5,15]. Многие возрастные гистологические изменения в стенках сосудов схожи с изменениями атеросклеротического генеза. Однако вопрос о роли атеросклероза в патогенезе ИСАГ у пожилых остается спорным. При исследовании аутопсийных образцов аорты человека было показано, что растяжимость ее стенок с возрастом

снижается, однако каков вклад в этот процесс старения и атеросклероза неизвестно [5]. Клиническая практика показывает, что у многих больных с тяжелой формой распространенного атеросклероза САД остается в пределах нормы. В противоположность этому, в некоторых популяциях с низкой распространенностью атеросклероза САД с возрастом повышается, и наблюдается ИСАГ [4].

Исследовали генетические аспекты АГ. Группа бельгийских авторов [16] изучала гипотезу, согласно которой полиморфизм гаптоглобина является генетическим фактором, связанным с повышением САД в пожилом возрасте. В результате было установлено, что у пожилых пациентов с АГ наличие фенотипа 1-1 гаптоглобина взаимосвязано с повышением САД. Была предпринята попытка установить возможную связь полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с риском развития АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) в разных возрастных группах; обнаружено, что DD-генотип гена АПФ связан с развитием инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов < 50 лет и с наличием ИСАГ у больных ИБС > 65 лет [17].

Первичная ИСАГ возникает, когда САД у лиц с нормальным АД без какой-либо явной причины поднимается > 160 мм рт.ст. Однако вполне вероятно, что в некоторых случаях ИСАГ может развиваться у тех больных АГ, у которых ранее наблюдалось повышение как САД, так и ДАД, если САД остается неизменным или даже повышается, тогда как ДАД снижается.

Диагностика и клиническое значение

Обследование пожилых больных АГ осуществляется по трем направлениям: выявление и определение степени тяжести АГ; оценка поражения органов-мишеней (ПОМ); диагностика вторичных состояний, которые могут быть следствием повышенного АД. Следует иметь в виду, что частое распространение феномена аускультативного провала у пожилых может вести к недооценке САД до 50 мм рт.ст. [18]; во избежание этого следует нагнетать воздух в манжету не менее чем до 250 мм рт.ст. и стравливать воздух медленно. Измерения АД следует проводить не только сидя и лежа, но и после 1 и 5 минут положения стоя. Диагноз АГ может быть поставлен только при среднем уровне АД > 140/90 мм рт.ст. при измерении АД во время трех повторных визитов. Изначально АД следует измерять на обеих руках для уменьшения погрешности измерения вследствие локальной сосудисто-тромботической патологии.

Псевдогипертония — это ложное повышение АД при его измерении с помощью манжеты, тогда как АД измеренное внутриаартериально — нормальное. Считается, что этот феномен является следствием утолщения и/или кальцификации стенок артерий, которые ведут к ухудшению сдавливания

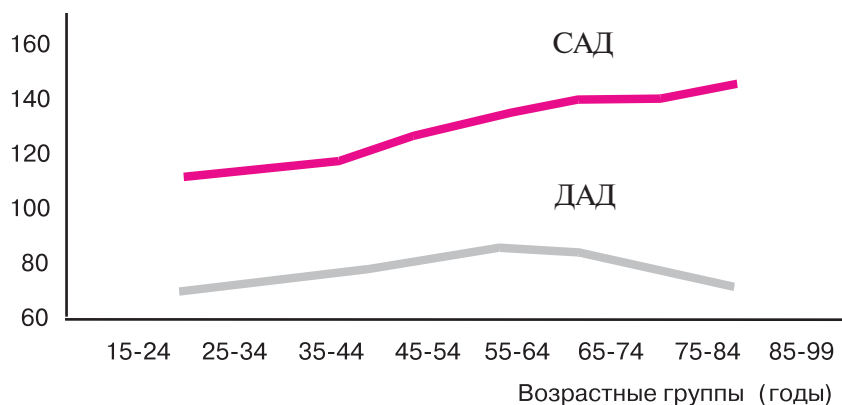


Рис. 1 Изменение АД с возрастом [57].

артерии при измерении АД с помощью манжеты. Прием Osler's, при котором манжета надувается выше САД и при этом пальпируется плечевая или лучевая артерии, помогает подтвердить диагноз псевдогипертензии, если хотя бы на одной из этих артерий пульсация сохраняется [4].

Важно контролировать ортостатическую гипотонию у пожилых. Это состояние широко распространено, и многие назначаемые антигипертензивные средства, например диуретики, а также уменьшение потребления соли могут вызывать или усиливать ее. Этому может способствовать прием таких препаратов, как трициклические антидепрессанты, α -адреноблокаторы, седативные препараты и леводопа [4]. Ортостатическая гипотония может иметь катастрофические последствия, такие как падение, черепно-мозговая травма.

Обследование пожилых гипертоников должно включать ряд лабораторных тестов: общий и биохимический анализы крови с определением креатинина, калия, мочевой кислоты и др., анализ мочи, регистрация электрокардиограммы, признаков паренхиматозных заболеваний почек и поражения сосудов, связанных с СД. Эти исследования необходимы для стратификации пациентов по группам риска и выявления сопутствующих заболеваний. Необходимо также исключить вторичные формы АГ.

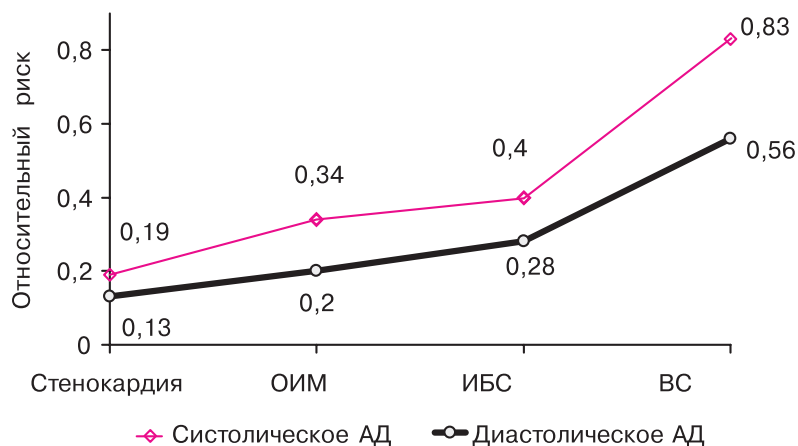
У лиц среднего и молодого возраста САД и ДАД изменяются в одном направлении; обычно повышение САД сопровождается повышением ДАД. При достижении 50-летнего возраста у большинства людей значение ДАД «выходит» на плато и даже снижается, тогда как величина САД с возрастом увеличивается. Такое дискордантное изменение уровней САД и ДАД, наблюдающееся с увеличением возраста, значительно увеличивает ПАД и частоту возникновения ИСАГ. Эта концепция привела к мнению, что увеличение с возрастом уровня САД является неизбежным и даже желательным, т.к. служит поддержанию кровотока в органах-мишенях [19]. Это мнение существовало до тех пор, пока в исследова-

ниях EWPHE (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial) [20] и SHEP [21] не была показана его ошибочность. Хотя проблема «диастолической гипертензии» не исчезла в настоящее время [22], повышение САД распространено достаточно часто, что в значительной степени определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [23-25]. Риск цереброваскулярных осложнений (ЦВО), сердечной недостаточности (СН), ИБС и терминальных стадий хронической почечной недостаточности [4] независимо связан ли он с САД или с ДАД, но особенно увеличивается с возрастом [8].

Пациенты с ИСАГ имеют высокий риск ССО, несмотря на низкое ДАД (рисунок 2). Риск повышенного АД лучшим образом изучен, если он связан с САД, поскольку ДАД может быть ложно пониженным из-за жесткости артерий. Несколько сравнительно недавних исследований показали, что ПАД, особенно если оно сочетается с повышением САД, обеспечивает наиболее тесную связь между АД и риском ССО [11].

В больших эпидемиологических исследованиях, таких как MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) и Фремингемском исследовании (Framingham study) показано, что САД — независимый, постоянный и поддающийся коррекции ФР любых ССО. Было доказано, что ИСАГ увеличивает смертность от ССЗ в 2-5 раз, общую смертность на 51%, частоту инсультов в 2,5 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели АД и сравнимыми по возрасту и полу [26].

Данные из программы HDFP показали, что при повышении САД на каждый 1 мм рт.ст. смертность повышается на 1% [4]. С каждым повышением САД на 20 мм рт.ст. вероятность развития мозгового инсульта возрастает вдвое [27]. Chicago Stroke Study выявило, что САД является более важным ФР ЦВО у пожилых, чем ДАД. Пациенты с САД >179 мм рт.ст. имели в 3 раза больше случаев мозговых инсультов за 3 года, чем при САД < 130 мм рт.ст. [4].



Примечание: ОИМ — острый ИМ; ВС — внезапная смерть.

Рис. 2 Относительный риск ИБС в зависимости от уровня САД и ДАД.

В Фремингемском исследовании доказано, что САД является более точным предиктором сердечно-сосудистой смертности, чем ДАД, и ИСАГ может служить ФР для сердечно-сосудистой смертности. За 20-летний период наблюдения за мужчинами 55-74 лет с ИСАГ, смертность среди них была в 2 раза выше, чем у нормотоников. Риск был в 1,8 раз выше у мужчин и в 4,7 раз у женщин с ИСАГ [28]. У 80% больных с пограничной ИСАГ после 20 лет наблюдения развилась стабильная АГ (АД > 160/90 мм рт.ст.) по сравнению со 45% лиц с нормальным АД [29]. Риск СН в 6 раз выше у гипертоников, чем у нормотоников, и уровень САД является более значимым ФР развития СН, чем ДАД, у мужчин и у женщин [28]. ДАД более тесно связано с развитием ИБС у людей < 45 лет; после 45 лет ДАД становится менее значимым; после 60 лет САД является уже большим ФР, чем ДАД для ИБС [4]. Риск развития ИБС у больных 65-94 лет с САД > 180 мм рт.ст. в 3-4 раза больше, чем у больных с САД < 120 мм рт.ст. [30].

Лечение АГ у пожилых

Конечной целью лечения пожилых больных ИСАГ является не только снижение АД, но и предотвращение осложнений (часто летальных), продление жизни, а также улучшение КЖ. Последнее достигается главным образом предупреждением ССО ИСАГ, поддержанием удовлетворительного физического, умственного и психоэмоционального состояния. Побочные эффекты лекарственной терапии должны быть незначительными.

Польза от лечения АГ у пожилых явно перевешивает потенциальный риск или побочные эффекты. Исследования последних лет: VA-ANA (Veterans affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents) [31], HDFP [4], работа Европейской рабочей группы по высокому АД у пожилых [4], STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) [4,32,33] показали уменьшение сердечно-сосудис-

той летальности, частоты возникновения ИБС, СН, ЦВО, а в некоторых из них снижение общей смертности. Еще до 1991г, когда были опубликованы результаты программы SHEP, было доказано, что лечение ДАГ оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [21]. Несмотря на то, что в эпидемиологических исследованиях было выявлено, что ИСАГ является важным ФР ССЗ, ни в одном из них не содержалось сведений о пользе лечения ИСАГ. Результаты мета-анализа 3 крупных исследований, посвященных лечению ИСАГ у пожилых: SHEP, SYST-EUR (Systolic hypertension — Europe), SYST-CHINA (Systolic hypertension in China) свидетельствуют о том, что активное лечение ИСАГ безусловно полезно, поскольку оно снижает:

- общую смертность на 17%;
- сердечно-сосудистую смертность на 25%;
- фатальные и нефатальные ССО на 32%;
- все инсульты на 37%;
- ИМ и внезапную смерть (ВС) на 25%.

Общая тактика лечения

Польза от лечения АГ несомненна (рисунок 3). Выбор терапии должен основываться на стратификации риска ССЗ и ПОМ. При назначении лекарственной терапии рекомендуется постепенное снижение САД < 140 мм рт.ст. с поддержанием ДАД на уровне ≥ 70 мм рт.ст. [34].

Основными принципами в лечении пожилого больного ИСАГ являются:

- обязательное сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов;
- начальные дозы антигипертензивных препаратов должны быть вдвое меньше, чем у пациентов молодого и среднего возраста;
- осторожность при увеличении доз антигипертензивных препаратов с обязательным контролем АД в положении стоя и после еды;
- максимально простой режим приема антиги-

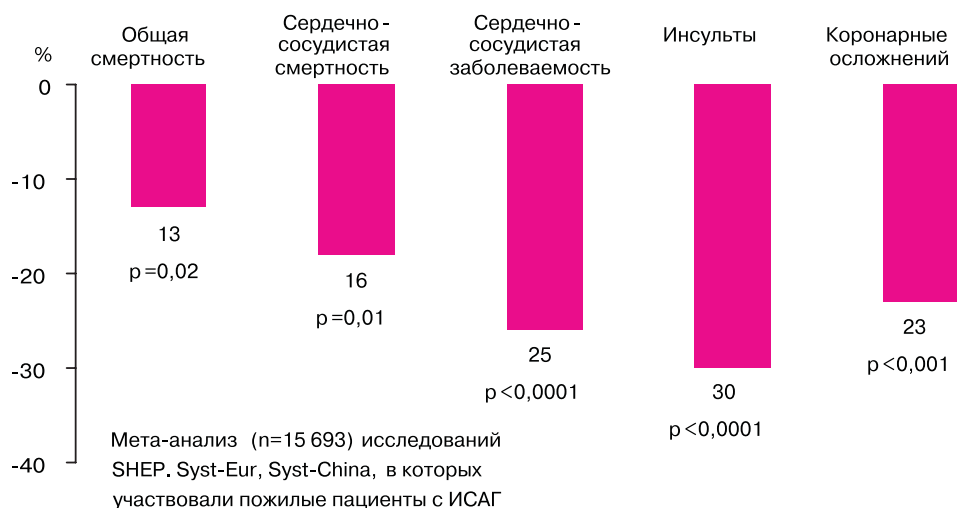


Рис. 3 Снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий при лечении ИСАГ у пожилых больных [2].

пертензивных препаратов — одна таблетка один раз в сутки;

- необходимо особо следить за уровнем ДАД, чтобы оно не опускалось < 60-70 мм рт.ст.;
- многим пожилым больным для контроля АД требуется комбинированная антигипертензивная терапия, т.к. САД снизить сложнее;
- контроль функции почек, электролитного и углеводного обменов;
- у большинства пожилых пациентов с АГ имеются другие ФР, ПОМ и ассоциированные заболевания, что усложняет выбор антигипертензивного препарата.

Предполагают, что чрезмерное снижение ДАД опасно для коронарной перфузии, особенно у пожилых больных, у которых коронарные артерии часто сужены из-за обструктивных атеросклеротических повреждений, а гипертрофированный ЛЖ нуждается в повышенном обеспечении кислородом. В открытом, рандомизированном исследовании, 23% из включенных больных имели ИСАГ с ДАД < 90 мм рт. ст. Анализ, проведенный до завершения исследования, показал, что у пациентов с ДАД на уровне 90 мм рт.ст., число случаев смерти на 1 тыс. больных имело тенденцию к снижению при активном лечении, по сравнению с больными контрольной группы (16 и 24 смерти, соответственно, на 1 тыс. больных в год); тогда как у больных ИСАГ (ДАД < 90 мм рт.ст.) наблюдалась обратная тенденция (30 и 21 смерть, соответственно, на 1 тыс. больных в год). Несмотря на незначительное различие в результатах лечения у больных ИСАГ и с комбинированной АГ было высказано предположение, что пожилым больным с ДАД < 90 мм рт.ст. не следует назначать лечение [5]. Однако это предположение не нашло подтверждения в двух рандомизированных, контролируемых исследованиях у пожилых больных с повышенным одновременно САД и ДАД [20]. Ситуация у больных ИСАГ, которые до лечения уже имели низкое ДАД, может отличаться. Ре-

зультаты SHEP, SYST-EUR, SYST-CHINA показали, что снижение АД в общем ведет к предотвращению или уменьшению частоты ССО у пожилых с ИСАГ, несмотря на снижение ДАД, которое в этих исследованиях составляло от 75 мм рт.ст. до 85 мм рт.ст., что противоречит гипотезе J-кривой [5] в уровнях ДАД.

Объединение контролируемых исследований с учетом числа включенных больных позволило определить средневзвешенное снижение САД у пожилых с преобладающей ИСАГ, оно составило 12 мм рт.ст. — 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего снижения САД — от 5 до 20 мм рт.ст. В этих же исследованиях среднее снижение ДАД в результате лекарственной терапии оказалось равным 3 мм рт.ст. (95% ДИ 0-6 мм рт.ст.) [4].

Необходимо иметь в виду, что при высоком исходном САД АД надо снижать в 2 этапа как при тяжелой и злокачественной АГ. Двухэтапное снижение АД обусловлено тем, что в большинстве случаев пожилые больные с исходно высоким САД страдают атеросклерозом сонных и коронарных артерий и резкое снижение АД может нарушить мозговое и коронарное кровообращение. Лекарственную терапию следует уменьшить или прекратить, если она вредна для больного и значительно ухудшает его КЖ [34]. Об избыточном снижении АД могут свидетельствовать симптомы: головокружение, головная боль; ортостатическая гипотония, синкопе; утомляемость, слабость, усталость, необъяснимые другими причинами; сердцебиение, аритмии; увеличение функционального класса стенокардии, развитие ИМ или инсульта; развитие почечной недостаточности; ухудшение остроты зрения; нарушение координации, шум в ушах; появление признаков депрессии, тревоги и малых психиатрических жалоб; склонность к суицидам.

Немедикаментозное лечение

Для лечения пожилых больных ИСАГ Американская рабочая группа по АГ у пожилых рекомен-

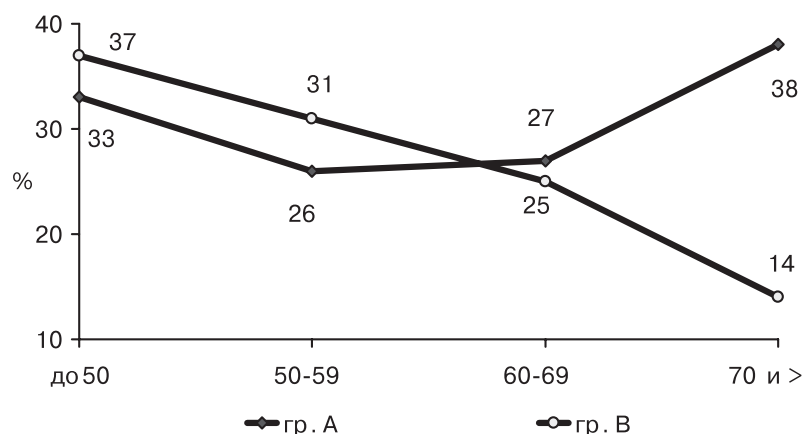


Рис. 4 Исследование РОСА: достижение целевого АД на различных режимах терапии (группа А — монотерапия Кордипином XL, группа Б — другие классы антигипертензивных препаратов).

дует диету с ограничением соли и оптимизацию образа жизни [34], поскольку эти меры могут быть достаточно эффективными для снижения АД. Если таким способом не удастся адекватно контролировать АД, то его использование в сочетании с медикаментозной терапией позволяет добиться уменьшения количества и дозы назначаемых препаратов [35]. Однако влияние диеты и изменения образа жизни на АД у пожилых больных АГ описаны в единичных исследованиях [5,36], которые зачастую не включали контрольные группы [36]. Кроме того, с возрастом изменяется связь между частотой ССО и такими ФР как масса тела (МТ) [20] и уровень общего холестерина в сыворотке крови [5].

Выбор терапии с учетом патофизиологии ИСАГ

С точки зрения патофизиологии ИСАГ имеет значение способность терапии влиять на жесткость аорты и крупных артерий. Теоретически повышение растяжимости артерий, уменьшение скорости распространения прямой пульсовой волны в систолу и изменение в систолу временных характеристик отраженных волн давления могут привести к снижению САД у пожилых больных ИСАГ [5,15]. Изменение образа жизни — снижение потребления соли, увеличение физических нагрузок, ассоциируется с увеличением податливости аорты. Вазоактивные препараты, которые снижают гладкомышечный тонус крупных артерий, действительно повышают их растяжимость [5,15]. Этот эффект был показан для антагонистов кальция (АК) [5], ингибиторов АПФ (ИАПФ) [5,37,38], β-адреноблокаторов (БАБ) с симпатомиметической активностью, таких как пиндолол [5,15] и низких доз диуретиков [38-40]. Напротив, другие БАБ, такие как пропранолол [41,42], и прямые вазодилататоры (гидралазин) [5,15] не увеличивают растяжимость артерий. Было показано также, что АК и ИАПФ снижают СПВ [5].

Препаратами первого выбора для лечения ИСАГ являются тиазидные и тиазидоподобные ди-

уретики в низких дозах (индапамид ретард, гидрохлортиазид в дозах не более 25 мг, хлорталидон) и пролонгированные дигидропиридиновые АК (амлодипин, лацидипин, фелодипин). Для них характерно наличие выраженного антигипертензивного эффекта у больных ИСАГ, снижение смертности и риска всех ССО. Снижение САД на 12-13 мм рт.ст. уменьшает риск развития ИБС и инсульта на 21% и 37% соответственно, и смертности от этих причин на 27% и 36% соответственно. Антигипертензивная терапия ИСАГ этими классами препаратов у пожилых пациентов снижает частоту развития деменции на 50%. Вместе с тем контроль за АД имеет большое значение при уже существующем поражении головного мозга, в т.ч. с признаками мнестико-интеллектуальной недостаточности. Нормализация уровня САД сопровождается у больных сосудистой деменцией улучшением или стабилизацией показателей интеллектуальных функций, тогда как в аналогичных случаях без контроля АД эти показатели ухудшаются.

Диуретики. Наибольший опыт по лечению ИСАГ в пожилом возрасте накоплен в результате применения диуретиков [36,43]. Диуретики, даже при постоянном приеме, уменьшают как объем циркулирующей плазмы, так и ударный объем сердца [5,15], повышают растяжимость крупных артерий, и этим, возможно, объясняется их эффективность в снижении САД у пожилых больных ИСАГ [43]. В 1998г был поднят вопрос об использовании БАБ как стандартной терапии первой линии для лечения АГ у пожилых. Были проанализированы результаты рандомизированных исследований длительностью > 1 года, выполненных за период 1966-1998гг с использованием диуретиков и БАБ или тех и других в лечении АГ у пожилых. В результате было показано, что диуретики эффективно предотвращают ЦВО, ИБС, сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин [44]. Программа SHEP показала, что лечение ИСАГ, основанное на диуре-

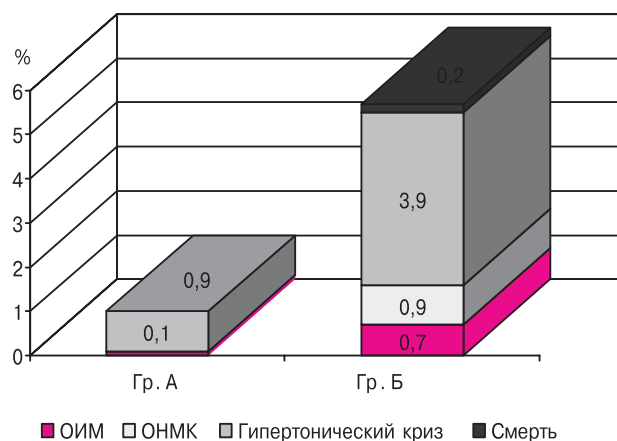
тиках, снижает сердечно-сосудистую смертность. В нескольких контролируемых исследованиях было отмечено, что у пожилых мужчин и женщин диуретики эффективны в 46-88% случаев, тогда как БАБ лишь в 22-48% случаев [44].

АК. Этот класс антигипертензивных препаратов наряду с диуретиками является ведущим при лечении АГ в пожилом возрасте. АК улучшают эластические свойства аорты и ее крупных ветвей, поэтому у пожилых лиц АК снижают САД в большей степени, чем ДАД [45-47]. Антигипертензивная эффективность АК не изменяется или несколько увеличивается с возрастом.

Результаты исследований SYST-EUR и SYST-CHINA оказались особенно важны в связи с наличием противоречий в вопросе относительно использования короткодействующих АК для лечения АГ. До этого момента диуретики, особенно тиазиды, и БАБ были наиболее изученными средствами в исследованиях по предотвращению сердечно-сосудистой летальности у пожилых. Польза от применения этих препаратов несомненна. Однако SYST-EUR и SYST-CHINA показали, что и другие препараты, такие как ИАПФ и АК, могут успешно использоваться для лечения этой группы больных. Представленные данные доказывают, что лечение ИСАГ у пожилых пациентов с использованием АК предотвращает развитие ряда серьезных осложнений, улучшает КЖ больных и прогноз заболевания.

В России относительно недавно было завершено исследование РОСА (Российское исследование по Оптимальному Снижению Артериального давления) с участием 2373 пациентов с АГ. Средний возраст больных составил ~ 55 лет. Целью исследования РОСА было сравнение двух тактик лечения больных АГ: алгоритма последовательного ступенчатого назначения четырех классов антигипертензивных препаратов в группе интенсивного лечения (Кордипин XL + Энап + Энап Н + метопролол) и произвольной антигипертензивной терапии в группе стандартного лечения. Использование первой тактики позволило достичь не только значительно большей частоты нормализации АД (рисунок 4), но и существенно снизить риск развития ССО (рисунок 5). При этом обращает на себя внимание высокая эффективность Кордипина XL у больных пожилого возраста. Очень важно, что исследование РОСА предложило не только клинически эффективную, но экономически приемлемую для России тактику ведения больных АГ [48].

Выбор дигидропиридиновых АК в качестве терапии первого выбора обоснован еще и потому, что помимо выраженного антигипертензивного эффекта для них характерно антиатеросклеротическое действие, что очень важно у больных пожилого возраста. Антиатеросклеротический эффект АК связан с плеiotропными свойствами: способность коррек-



Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Рис. 5 Исследования РОСА: снижение риска развития ССО у пожилых больных (группа А – монотерапия Кордипином XL, группа Б – другие классы антигипертензивных препаратов).

тировать дисфункцию эндотелия; замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток; ингибировать гиперплазию интимы сосудов; уменьшать адгезию тромбоцитов, способность макрофагов к захвату эфиров холестерина; оказывать антиокислительное и антиагрегантное действия. К несомненным достоинствам АК можно отнести отсутствие у них клинически значимого взаимодействия с нестероидными противовоспалительными препаратами, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, которые крайне часто принимают лица пожилого возраста.

Однако существует мнение, что применение АК у пациентов > 65 лет способствует повышению частоты развития онкологических заболеваний. Этому вопросу было посвящено широкомасштабное исследование STEPUP II (Starnberg Study on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly), проведенное среди пожилого населения Европы. По результатам 3-летнего наблюдения было установлено, что прием АК пациентами > 60 лет не увеличивает риска развития злокачественных новообразований [49].

БАБ. До недавнего времени диуретики, особенно тиазиды, и БАБ были наиболее изученными средствами в исследованиях по предотвращению сердечно-сосудистой смертности у пожилых. В результате анализа обнаружено, что БАБ предотвращают ЦВО, но не способны предотвратить ИБС, сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин. Напротив, диуретики эффективно предотвращали все вышеперечисленное [44]. Необходимо учитывать, что в пожилом возрасте часто наблюдаются нарушения в проводящей системе сердца. По этой причине при применении у пожилых лиц БАБ следует тщательно контролировать электрокардиограмму (ЭКГ) и частоту сердечных сокращений.

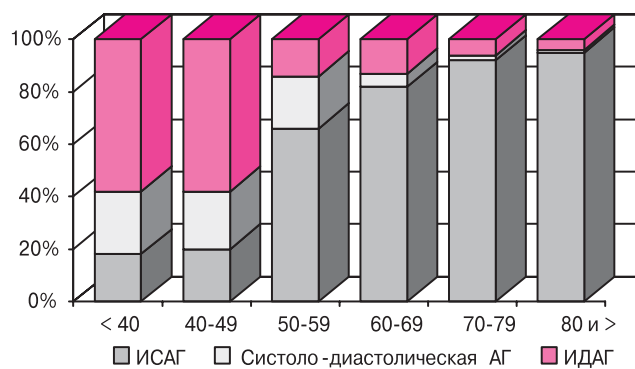


Рис. 6 Распределение подтипов АГ у больных с неэффективным контролем АД.

ИАПФ и блокаторы рецепторов к АТ II (БРА). SYST-EUR и SYST-CHINA показали, что ИАПФ могут использоваться в лечении ИСАГ у пожилых пациентов, и их назначение в комбинации с пролонгированными АК предотвращает развитие ряда серьезных осложнений, улучшает КЖ больных и прогноз заболевания. Данные литературы об антигипертензивной эффективности ИАПФ в зависимости от возраста больных разноречивы. В то время как влияние каптоприла и квинаприла на уровень ДАД не зависит от возраста больных, антигипертензивная эффективность эналаприла, назначаемого в качестве монотерапии, несколько снижается у больных > 65 лет [31,50,51]. Влияние квинаприла на уровень ДАД не зависит от возраста больного, тогда как влияние на уровень САД несколько ослабевает с возрастом. Добавление диуретика усиливает влияние ИАПФ на уровень САД в большей степени, чем его влияние на уровень ДАД [51].

Ирбесартан и другие БРА, по-видимому, одинаково эффективны у пожилых и молодых больных, к тому же они лучше переносятся, чем другие антигипертензивные препараты [52].

Метаболизм препаратов

С возрастом происходит уменьшение МТ, в основном за счет снижения мышечной массы и содержания жидкости в организме при повышении содержания жировой ткани. К 75 годам отмечается 18% снижение содержания жидкости в организме по сравнению с 30 годами за счет 40% уменьшения внеклеточной жидкости и 8% объема плазмы [4]; снижается синтез альбумина печенью и изменяется конфигурация его молекулы, что ведет к сокращению синтеза белков. Эти возрастные изменения имеют важное значение для метаболизма препаратов и ведут к повышению содержания активного свободного препарата на тканево-клеточном уровне и повышению фармакодинамической активности препарата. Происходит постепенное снижение кровотока в печени и почках и уменьшение ими клиренса препаратов. Все эти факторы могут приводить к повышению концентрации препаратов в крови и увеличению фармакологической активности гидро-

фильных лекарств. Напротив, липофильные препараты будут иметь более длительную фармакологическую активность, поскольку повышен объем распределения и снижен их клиренс [4]. Снижение общего объема жидкости в организме при старении может повышать риск дегидратации при использовании больших доз диуретиков для лечения АГ. Больным, постоянно принимающим диуретики, требуется особый ЭКГ-контроль. Особенно важно начинать терапию с низких доз препаратов и увеличивать их медленно, поскольку метаболизм препаратов и их выведение могут быть снижены у пожилых людей, а ПОМ предрасполагает пожилых больных к развитию побочных эффектов лекарств.

Терапия ИСАГ у больных старше 80 лет.

Риск АГ и эффективность антигипертензивной терапии у больных пожилого возраста < 80 лет изучены достаточно хорошо; имеющиеся на сегодняшний день данные о пациентах в возрасте ≥ 80 лет, ограничены и противоречивы. В нескольких исследованиях установлена связь между показателями АД и выживаемостью. Достоверность этой связи после внесения поправки на множество других факторов, влияющих на заболеваемость и смертность, по результатам одних исследований сохраняется, по данным других утрачивается. Однако, ни одно из завершившихся исследований не обладало достаточной статистической силой для ответа на вопрос, распространяется ли польза от лечения АГ на очень пожилых людей. В такие известные крупные, клинические исследования по лечению АГ у пожилых, как MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults) [15] и HER [16], не включали пациентов > 80 лет, а в исследованиях, в которых такие больные участвовали, пропорция их была невелика: 155 из 840 пациентов в исследовании EWPHE [18]; 269 из 1627 больных в исследовании STOP Hypertension-1 [19]. В исследовании EWPHE не было выявлено преимуществ лечения АГ у пациентов > 80 лет. Частота конечных точек на фоне плацебо и активной терапии оказалась сопоставима [18]. В исследовании SHEP снижение риска инсульта на фоне терапии хлорталидоном по сравнению с плацебо было прямо взаимосвязано с возрастом пациентов и достигало максимума (45%) в подгруппе больных ≥ 80 лет ($p < 0,001$). Кроме того, в этом исследовании активная терапия в подгруппе пациентов ≥ 80 лет привела к значительному снижению частоты СН, коронарных и сердечно-сосудистых событий [20-22].

В мета-анализ [53] были включены результаты лечения 1670 больных в возрасте ≥ 80 лет, участвовавших в рандомизированных, контролируемых исследованиях. Первичным исходом, который оценивали авторы, был смертельный и несмертельный инсульт, вторичными — общая и сердечно-сосудистая смертность, смертельные и несмертельные ко-

ронарные и цереброваскулярные события и СН. Результаты мета-анализа двойных слепых и открытых исследований показали, что у пациентов ≥ 80 лет активная антигипертензивная терапия снижает риск инсульта на 33%, ССО на 22% и СН на 39%. При раздельном анализе эффектов лечения на частоту смертельного и несмертельного инсульта преимущества антигипертензивной терапии установлены только для несмертельного. Ответ на вопрос о пользе лечения очень пожилых больных АГ будет получен после завершения исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [54,55]. Исследование HYVET проводится в 159 центрах 15 стран мира, в т.ч. в России, является рандомизированным, плацебо-контролируемым, двойным слепым. В исследовании участвуют пациенты в возрасте ≥ 80 лет с уровнем АД в положении сидя 160-199/90-109 мм рт.ст. и САД стоя ≥ 140 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы в группы терапии диуретиком (индапамид SR 1,5 мг/сут.) при необходимости в комбинации с ИАПФ (периндоприл 2-4 мг/сут.) или плацебо. Индапамид был выбран как препарат, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилатора, мало влияющий на метаболические ФР, что делает его препаратом выбора. Целевое АД определено $< 150/80$ мм рт.ст. Предполагаемый срок наблюдения составит 5 лет. В качестве первичной конечной точки оценивается частота смертельного и несмертельного инсульта, вторичной — общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, коронарная смертность, смертность от инсульта, переломы костей.

Заключение

В современной клинической практике проблемы выбора антигипертензивной терапии могут решаться только на основании обобщений, продиктованных здравым смыслом. Однако, полученные данные об эффективном снижении уровня заболеваемости и смертности опровергают возможность существования некой клинической границы, которая отделяет случаи АГ, не требующие терапии [56]. Поскольку АГ у пожилых ведет к повреждению многих органов-мишеней и не является частью нормального процесса старения, антигипертензивная терапия необходима для того, чтобы уменьшить ПОМ. Медикаментозная терапия может приносить больше вреда, чем пользы, если врач не примет во внимание взаимосвязь возраста, гипертензивных ССЗ и антигипертензивной терапии.

В качестве препаратов первого выбора у пожилых пациентов с ИСАГ рекомендуются тиазидные или тиазидоподобные диуретики и АК дигидропиридинового ряда. Однако, пациенты с сопутствующими заболеваниями должны получать индивидуальную терапию, например у пациентов с АГ и диабетической нефропатией препаратами первого ряда являются ИАПФ. У пожилых мужчин с АГ и простатитом могут быть полезны длительнодействующие α -адреноблокаторы (доксазозин); пациенты с недавним острым ИМ должны получать БАБ для вторичной профилактики сердечно-сосудистой смерти. У женщин в постменопаузе с АГ и остеопорозом могут быть полезны диуретики, которые снижают АД и уменьшают экскрецию кальция с мочой. Каждый класс антигипертензивных препаратов имеет свои побочные эффекты, которые бывают настолько серьезны, что врач вынужден прекратить лечение и обратиться к другому классу препаратов. БАБ могут вызывать нарушение сна, депрессию, кошмары. Препараты центрального действия (α -агонисты) могут стать причиной брадикардии, сухости во рту, сонливости. Короткодействующие АК (сублингвальный нифедипин) могут быть опасны у пожилых, поскольку вызывают неконтролируемое снижение АД. У пациентов с ИБС и цереброваскулярной болезнью снижение САД может уменьшать перфузионное давление до критического уровня и вызвать развитие ИМ и ЦВО. Если для лечения АГ используются ИАПФ или БРА, необходимо контролировать функцию почек, поскольку пациенты со стенозом почечных артерий имеют высокий риск развития острой почечной недостаточности при назначении этих средств. В последние годы все новые классы препаратов изучаются с целью определения их эффективности и переносимости у пожилых [35].

Лечение ИСАГ — трудная задача, поскольку нормализовать уровень САД труднее, чем ДАД. При этом у пожилых пациентов неадекватный контроль АД обусловлен главным образом наличием у них ИСАГ (рисунок 6). При неэффективности монотерапии у больных ИСАГ необходимо как можно раньше переходить на использование рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов. При прочих равных условиях желательно использовать фиксированные комбинированные препараты, в состав которых входят тиазидные и тиазидоподобные диуретики в низких дозах или длительно действующие дигидропиридиновые АК.

Литература

1. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103(9): 1245-9.
2. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
3. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
4. Hypertension: a comparison to Brenner and Rector's the kidney leading by B.M. Brenner 5th ed. c. 1996. 2000 by W.B. Saunders Company.
5. Арабидзе Г.Г., Фагард Р., Петров В.В., Стассен Я. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых. *Тер архив* 1996; 11: 77-82.
6. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Implications of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 1993; 21: 335-43.
7. Borhani NO. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1988; 6(1): 15-9.
8. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure arterial rigidity and risk of stroke The Framingham study. *JAMA* 1981; 245: 1225-9.
9. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988; 77: 504-14.
10. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertension* 1990; 8: 393-405.
11. Sleight P. Isolated systolic hypertension: the WISHE study. *Eur Heart J* 1991; (Suppl.): 17-20.
12. Frishman WH. Epidemiology, pathophysiology, and management of isolated systolic hypertension in the elderly. *Am J Med* 1991; 90(4B): 14-20.
13. Brandfonbrener M, Landowne M, Shock NW. Changes in cardiac output with age. *Circulation* 1955; 12: 557-66.
14. Weisfeldt M. Aging changes in the cardiovascular system and responses to stress. *Am J Hypertens* 1998; 11: 41-5.
15. Simon AC, Levenson JA, Safar ME. Hemodynamic mechanisms of and therapeutic approach to systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 22-7.
16. Delanghe J, Duprez D, De Buyzere M, et al. Haptoglobin polymorphism and hypertension in the elderly. *Eur Heart J* 1998; 19(Abstr Suppl): 72.
17. Gruchala M, Cieciewicz D, Ochman K, et al. Association between the Pl(A) platelet glycoprotein GPIIb polymorphism and extent of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003; 88(2-3): 229-37.
18. Niarchos AP, Laragh JH. Hypertension in the elderly. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1980; 49: 43-54.
19. Messerli F. Изолированная систолическая гипертензия. Международные направления в исследовании артериальной гипертензии. Выпуск 2000; 11: 4-6.
20. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989; 298: 1552-6.
21. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
22. Dustan HP. Isolated systolic hypertension a long neglected cause of cardiovascular complications. *Am J Med* 1989; 86: 368-9.
23. Benetos A, Rudnichi Am, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560-4.
24. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
25. Alii C, Avanzini F, Bettelhi G, et al. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10 year follow up. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1205-12.
26. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Ролик И.Л. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Клин мед* 1997; 12: 8-14.
27. Chalmers J, MacMahon S, Anderson C, et al. Blood pressure and stroke prevention. London: Science Press 1996.
28. Kannel WB, Dawber T. Perspectives on systolic hypertension: The Frammingham Study. *Circulation* 1980; 61: 1179-82.
29. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of border line isolated systolic hypertension. *New Engl J Med* 1993; 329: 1912-7.
30. Weber MA, Neutel JM, Cheung DG. Hypertension in the aged: A pathophysiologic basis for treatment. *Am J Cardiol* 1989; 63: 25-32.
31. Freis ED for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of age on treatment results. *Am J Med* 1991; 90(3A): 20-3.
32. Medical Research Council Working Party. MRC Trial of Hypertension in Older Adults: Principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
33. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: An overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 967-78.
34. The Working Group on Hypertension in the Elderly: Statement on hypertension in the elderly. *JAMA* 1986; 256: 70-4.
35. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al., for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study: Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
36. Niarchos AP, Wemstem DL, Laragh JH. Comparison of the effects of diuretic therapy and low sodium intake in isolated systolic hypertension. *Amer J Med* 1984; 77: 1061-8.
37. Safar M, Van Bortel L, Struijker-Boudier H. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Mat Res* 1997; 34: 67-81.
38. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, et al. Regression of radial arterial wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *JACC* 1998; 31: 1064-73.
39. Ekblom T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992; 10: 1525-30.
40. Heesen W, Beltman F, Smit A, et al. Effect of quinapril an triamterene/ hydrochlorothiazide on cardiac and vascular and-organ damage in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 187-94.
41. Ting C, Chen C, Chang M, Yin F. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance and impedance. *Hypertension* 1995; 26: 524-30.
42. De Cesans R, Ranien G, Filitti V, Andriani A. Large artery com-

- pliance in essential hypertension effects of calcium antagonism and beta blocking. *Am J Hypertens* 1992; 5: 624-8.
43. O'Malley K, McCormack P, O'Brien ET. Isolated systolic hypertension: data from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *J Hypertens* 1988; 6(1): 105-8.
44. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are b-blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
45. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189-92.
46. Ben-Ishay D, Leibel B, Stessman J. Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly. *Am J Med* 1986; 81(6A): 30-4.
47. Hansson L. Treatment of elderly hypertensive patients with calcium antagonists. *Res clin forums* 1994; 16: 61-6.
48. Ратова Л.Г., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. и др. Пожилой человек: жизнь со знаком качества. *Болезни сердца и сосудов* 2006; 1: 10-5.
49. Trenkwalder P, Hendricks P, Hense HW. Treatment with calcium channel blocker does not increase the risk of fatal and non-fatal cancer in an elderly European population: results from STEP Y II. *J Hypertens* 1998; 16(8): 1113-6.
50. Canter D, Frack G. ACE inhibitors in the treatment of hypertension in the older patient. *Eur Heart J* 1990; 11(D): 33-43.
51. Schnaper HW. The management of hypertension in older patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(2): 56-61.
52. Gillis JC, Markham A. Irbesartan A review of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 1997; 54: 85-92.
53. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA group. Lancet* 1999; 353: 793-6.
54. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Beckett N, et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001; 18: 151-66.
55. Peters R, Beckett N, Nunes M, et al. A substudy protocol of the hypertension in the Very Elderly Trial assessing cognitive decline and dementia incidence (HYVET-COG): An ongoing randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging* 2006; 23(1): 83-92.
56. Форетт Ф. Насколько польза от гипотензивной терапии у больных старческого возраста превосходит риск? 18-й Конгресс Международного общества по артериальной гипертензии. Чикаго, США 20-24.08.2000г.
57. Galarza CR, Alfie J, Waisman GD, et al. Diastolic pressure underestimates age-related hemodynamic impairment. *Hypertension*. 1997; 30 (4): 809-16.

Поступила 18/12-2006

Принята к печати 27/12-2006

Безопасность статинов: реальное и надуманное

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Е.К. Шаварова

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Statin safety: myths and reality

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, E.K. Shavarova

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Расширение показаний к назначению препаратов группы статинов для достижения более низких целевых значений липопротеинов низкой плотности и повышение используемых доз статинов сопряжено с неизбежным увеличением числа возникающих побочных реакций. В данной статье представлен анализ соотношения положительного влияния статинов с риском развития нежелательных эффектов в отношении печени, мышечной и нервной тканей, почек.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, побочные эффекты.

More frequent statin prescription, to achieve lower target low-density lipoprotein levels, as well as statin dose increase, is associated with inevitable raise in adverse event rates. The article compares statin benefits and the risk of adverse liver, muscle, brain, and kidney effects.

Key words: Dyslipoproteinemia, statins, adverse effects.

Статины — ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), являются неотъемлемым компонентом стратегии сердечно-сосудистой профилактики. Эффективность данного класса препаратов бесспорна. Проспективный мета-анализ данных о 90056 пациентах — участниках 14 рандомизированных исследований статинов, свидетельствует о том, что снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) достоверно уменьшает частоту коронарной болезни сердца (КБС) и других основных сердечно-сосудистых событий [1].

В настоящее время отмечается несколько новых тенденций в применении статинов. Это касается расширения показаний к назначению статинов, более низких целевых уровней липидов и интенсивности режимов терапии. В соответствии с современными рекомендациями сахарный диабет (СД), симптомные атеросклеротические поражения сонных, периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, 10-летний риск КБС > 20% по Фре-

мингемской шкале рассматриваются как эквиваленты КБС, что увеличивает популяцию пациентов, нуждающихся в терапии статинами [2,3].

На основании результатов эпидемиологических исследований режимов гиполипидемической терапии разной интенсивности эксперты национальной образовательной программы по холестерину (США) считают обоснованным достижение у больных с очень высоким риском более низких целевых уровней ХС ЛНП, возможное при использовании высоких доз статинов [3].

Увеличение доз сопряжено с повышением частоты возникновения побочных эффектов. Отзыв с рынка церивастатина в 2001г в связи со значительно более частым, по сравнению с другими статинами, развитием фатального рабдомиолиза, породил сомнения в безопасности статинов [4]. Созданная по инициативе Национальной липидной ассоциации США экспертная группа ведущих специалистов в области гепатологии, нефрологии, неврологии, патофизиологии мышечной ткани проанализировала

результаты исследований с применением статинов [4-10]. Убедительность выводов по безопасности статинов оценивалась по 4-балльной шкале, где 1 — очень убедительно, 2 — убедительно, 3 — мало убедительно, 4 — не убедительно. Степень доказанности зависела от типа исследований, в которых были получены те или иные результаты:

А — достаточное количество рандомизированных, клинических исследований (РКИ),

В — ограниченное количество РКИ с высоко достоверными результатами и ретроспективные исследования случай-контроль,

С — когортные исследования и сообщения о негативных явлениях,

Д — мнения экспертов и неконтролируемые исследования,

U — отсутствие данных или доказательств.

Какие же положения относительно безопасности статинов являются бесспорными, а какие малоубедительными?

Статины и печень

С высокой степенью убедительности и доказанности (1A) можно утверждать, что повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) является дозозависимым класс-эффектом статинов. Повышение трансаминаз > 3 верхних границ нормы (ВГН), как правило бессимптомное и преходящее, наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у < 1% больных, в максимальных дозах (80 мг/сут. аторвастатина) или при комбинации с эзитимибом — у 2-3% больных, и не зависит от степени снижения ХС ЛНП [11-16]. Повышение трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов [11,12,17-22]. В 70% случаев происходит спонтанное снижение повышенных трансаминаз у пациентов, продолжающих принимать статины [14,16,31,32].

Достаточно убедительным, хотя и менее обоснованным (2C), является положение об отсутствии связи повышения трансаминаз с развитием повреждения печени и нарушением ее функций. Изолированное повышение трансаминаз без увеличения билирубина не является проявлением повреждения печени [23-25]. В популяции отмечаются спонтанные колебания уровня трансаминаз. В отличие от РКИ с включением тщательно отобранных пациентов без значимых сопутствующих заболеваний, в реальной клинической практике терапию статинами получают пациенты с состояниями, сопровождающимися гиперферментемией: пожилого возраста, с ожирением, СД, неалкогольной жировой болезнью печени, многокомпонентной терапией, употребляющие алкоголь [26-30]. При исходном (до начала терапии статинами) повышении трансаминаз следует уточнить причину гиперферментемии.

Безусловное практическое значение имеет воп-

рос о необходимости рутинного мониторингирования трансаминаз при терапии статинами. Согласно действующим рекомендациям, следует определять трансаминазы исходно, затем через 6-12 недель после начала терапии статинами, при повышении дозы, начале комбинированной гиполипидемической терапии и периодически впоследствии [26]. Насколько оправданно это требование? Исходя из частоты заболеваний печени 0,5 на 100 тыс. человек-лет, необходимо мониторировать АЛТ у 100 тыс. пациентов ежегодно на протяжении 3 лет для выявления 110 пациентов с последовательным повышением АЛТ, что позволит определить 0,1 пациента, у которого возможно развитие печеночной недостаточности [9]. Одним из отрицательных последствий рутинного мониторингирования печеночных ферментов может стать необоснованный отказ от терапии статинами у пациентов высокого риска при обнаружении изолированного повышения трансаминаз. Имеющиеся данные достаточно убедительно и обоснованно (2B) свидетельствуют об отсутствии необходимости рутинного мониторингирования трансаминаз при длительной терапии статинами. Однако до внесения компаниями-производителями изменений в инструкции к применению препаратов следует придерживаться существующих принципов контроля безопасности.

Следует уделять внимание жалобам пациента на желтуху, недомогание, слабость, сонливость как возможным проявлениям гепатотоксичности. Для диагностики поражения печени предпочтительно определение фракций билирубина, которые в отсутствии холестаза являются более четким маркером в сравнении с изолированным повышением трансаминаз. При подтверждении поражения печени следует прервать терапию статинами и установить причину. Изолированное бессимптомное повышение трансаминаз до 3 ВГН не требует отмены статинов. При изолированном бессимптомном повышении трансаминаз > 3 ВГН следует определить их уровни повторно, при сохраняющейся гиперферментемии — исключить возможные вторичные причины [9].

Наибольшее клиническое значение имеет вопрос о связи терапии статинами со значимым нарушением функции печени или печеночной недостаточностью. Результаты статистического анализа причин, приведших к трансплантации печени в США за период 1990-2002гг., свидетельствуют о том, что лишь 1 из 51741 человек лечился статинами [33]. Случаи развития печеночной недостаточности на фоне терапии статинами единичны — 1-1,14 случаев на 1 млн. человек-лет. В общей популяции лиц, не принимающих статины, риск развития острой печеночной недостаточности сопоставим с представленными данными, что позволяет предположить отсутствие связи печеночной недостаточности с приемом статинов. Развитие печеночной недостаточности может быть проявлением идиосинкразии

или аутоиммунных заболеваний печени, спровоцированных приемом статинов [34–36]. Таким образом, прямые доказательства возможного развития фатального поражения печени у пациентов, принимающих статины, отсутствуют. Утверждение об увеличении на терапии статинами частоты печеночной недостаточности, связанных с ней трансплантации печени и смерти, малообоснованно и опирается только на мнение экспертов (2D).

Особый интерес представляет возможность терапии статинами у больных хроническими заболеваниями печени. Убедительным и достаточно обоснованным (1B) можно считать применение статинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом, широко распространенными среди пациентов с гиперлипидемиями (ГЛП). Как правило, эти пациенты имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [37]. Существуют данные, подтверждающие улучшение гистологии печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне терапии статинами [6].

Статины и мышечная ткань

Мышечные нежелательные явления, во многом благодаря отзыву с рынка церивастатина, привлекают наибольшее внимание как одни из важнейших побочных эффектов терапии статинами [10]. Миотоксичность от незначительно выраженной миалгии до потенциально фатального рабдомиолиза считается с высокой степенью убедительности, но недостаточно обоснованно (1C), класс-эффектом статинов.

По данным клинических исследований мышечные симптомы: мышечная боль, напряженность, слабость и/или судороги, как правило, не сопровождающиеся повышением креатинфосфокиназы (КФК), встречаются у ~ 5% пациентов, получающих терапию статинами, с такой же частотой, как и в группе плацебо [38,39]. Еще реже при терапии зарегистрированными в настоящее время статинами отмечается тяжелая миопатия. По результатам 21 рандомизированного, клинического исследования со статинами миопатия имела место у 5, а рабдомиолиз — у 1,6 пациентов на 100 тыс. пациент-лет [38]. Специфический механизм повреждения мышечной ткани на фоне терапии статинами неизвестен.

Не убедительна и не доказана связь бессимптомного повышения КФК или мышечных жалоб (боли, слабость) при нормальном уровне КФК на фоне лечения статинами с повреждением мышц (3D). Различаются ли статины в отношении риска развития мышечных негативных явлений, и какие факторы влияют на этот риск? Риск развития мышечных нежелательных симптомов при применении имеющихся на рынке статинов сопоставим и значительно ниже в сравнении с церивастатином

[40,41]. Особые свойства церивастатина — относительно высокая биодоступность и липофильность, лекарственные взаимодействия (особенно с гемфибризолом), использовавшиеся дозы превысили порог безопасности [4,9,38].

Убедительным и доказанным служит положение об увеличении частоты мышечных негативных эффектов при повышении дозы (1A) и/или концентрации статинов в сыворотке крови (менее обоснованно — 1C). К факторам, повышающим риск развития миопатии, относятся: пожилой возраст, хрупкое телосложение, женский пол, нарушения функции почек и печени, гипотиреоз [42]. Риск развития миопатии во многом определяется лекарственными взаимодействиями: влиянием на метаболизм системы цитохрома (достаточно убедительно и обоснованно — 2B), действием на связывание с глюкуроновой кислотой, период полувыведения (менее убедительно — 3B). Многие лекарственные взаимодействия статинов являются результатом подавления или индукции изоферментов цитохрома P450, которые осуществляют метаболизм более половины всех применяемых в клинической практике медицинских препаратов. Метаболизм ловастатина, симvastатина и аторvastатина осуществляется с помощью микросомального изофермента цитохрома P450(CYP)3A4, тогда как флуvastатин метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, розувастатин — с помощью изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 [38,43]. Риск миопатии увеличивается при совместном применении статинов с ингибиторами соответствующих изоферментов цитохрома P450. Правастатин не метаболизируется системой цитохрома P450 и, соответственно, по сравнению с другими статинами имеет меньше фармакокинетических взаимодействий с ингибиторами изоферментов CYP [44]. При совместном применении статинов и циклоспорина возможно увеличение частоты нежелательных явлений в связи с влиянием циклоспорина на экскрецию статинов с желчью [45].

Особого внимания заслуживают лекарственные взаимодействия статинов с другими гиполипидемическими средствами. Достаточно убедительным и доказанным (1B) является повышение риска развития мышечных негативных симптомов при комбинации статинов с гемфибризолом, который подавляет связывание статинов с глюкуроновой кислотой. Напротив, мало убедительно и не доказано (4C) взаимодействие статинов с другим производным фибровой кислоты — фенофибратом, не влияющим на конъюгацию статинов с глюкуроновой кислотой. Добавление к статинам секвестрантов желчных кислот или ω -3 жирных кислот не повышает риск развития миопатии или рабдомиолиза (убедительно, но недостаточно доказано — 1C). Не доказано, что при комбинированной терапии статинами и никотиновой кислотой или ингибиторами абсорбции ХС (эзетимибом) увеличивается частота мы-

шечных нежелательных эффектов (4D) [46-48].

Напротив, определенно не влияет на риск развития миопатии и рабдомиолиза степень снижения ХС ЛНП (1A), неясно возможное влияние гидрофильности препаратов (4D).

Для преодоления различий в терминологии нежелательных мышечных явлений предложены новые определения миопатии и рабдомиолиза. Миопатия — симптомы миалгии (мышечные боли или напряженность), слабость, судороги в сочетании с повышением уровня КФК >10 ВГН. Рабдомиолиз — повышение уровня КФК >10000 МЕ/л или повышение КФК >10 ВГН в сочетании с увеличением креатинина сыворотки (обычно с появлением миоглобина в моче и окрашиванием мочи в коричневый цвет) или в сочетании с внутривенной (в/в) гидратационной терапией [9].

До начала терапии статинами следует проинформировать пациента о риске появления жалоб со стороны мышц и строгой необходимости оповещения об этом врача. Обсуждается целесообразность исходного определения КФК только пациентам с высоким риском мышечных токсических эффектов и нецелесообразность мониторирования КФК при отсутствии симптомов. При появлении симптомов следует определить КФК для оценки тяжести мышечного поражения и решения вопроса о продолжении терапии статином или изменении дозы. Появление мышечных симптомов или повышение КФК у пациентов, получающих статины, требует исключения других причин: повышенная физическая нагрузка, травмы, судороги, гипотиреоз, инфекции, отравление оксидом углерода, полимиозит, дерматомиозит, злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков. Развитие переносимых мышечных симптомов независимо от уровня КФК является основанием для отмены статина. После разрешения симптомов возможно назначение того же статина в более низкой дозе или другого статина. Возобновление симптомов требует подбора другой липид-снижающей терапии. Переносимые мышечные симптомы или бессимптомное повышение КФК <10 ВГН позволяют продолжить лечение статином в той же или сниженной дозе. Появление рабдомиолиза является показанием для отмены статина. После выздоровления пациента следует тщательно оценить возможный риск и пользу лечения статинами [9].

Статины и почки

Анализируя историю клинических испытаний препаратов этого класса, можно с уверенностью сказать, что после определенного уровня дозы возможная польза от дальнейшего снижения содержания ХС ЛНП нивелируется повышением риска. По данным преклинических исследований дозы статинов, превышающие терапевтические, могут вызвать перерождение почечных канальцев [49].

В рутинной практике выявляемость почечной недостаточности у пациентов, получающих статины, является низкой и составляет 0,3-0,6 случаев на 1 млн. назначений [50]. В крупных исследованиях, изучавших конечные точки, при назначении разрешенных к применению доз снижение функции почек и развитие почечной недостаточности достоверно чаще отмечалось у больных, получавших плацебо (0,8%) по сравнению с правастатином (0,5%) [4,9,38,51]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют с уверенностью констатировать, что прием статинов не может служить причиной развития острой и хронической почечной недостаточности (1B); исключения составляют случаи развития рабдомиолиза. Повышение креатинина сыворотки, не связанное с развитием рабдомиолиза, не требует отмены статинов, но в некоторых случаях рекомендуется коррекция дозы.

При использовании всех известных статинов достаточно редко, но все же регистрируются случаи развития протеинурии и гематурии. Следует учитывать, что пациенты, принимающие статины, имеют предпосылки к появлению протеинурии, такие как СД, АГ, пожилой возраст. Затрудняет интерпретацию результатов клинических исследований использование неточных методов обнаружения протеинурии (тест-полоски, исследование разового анализа мочи), только в небольшом количестве испытаний для оценки функций почек определяется отношение альбумин/креатинин.

Использование терапевтических доз статинов не сопровождается развитием выраженной протеинурии [52,53]. Иногда диагностируемая умеренная протеинурия может быть скорее физиологической реакцией, а не следствием токсического воздействия [49]. Это объясняется тем, что снижение концентрации мевалоната под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы нарушает рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина в проксимальных канальцах, снижая его реабсорбцию и приводя к появлению протеинурии [49,54,55]. При исследовании мочевого осадка методом электрофореза было показано, что протеинурия у пациентов, получающих розувастатин, имеет канальцевое происхождение, а не является следствием повреждения клубочков [49,56]. Эту теорию подтверждают экспериментальные данные, полученные при исследовании культуры почечных клеток, продемонстрировавшие, что назначение мевалоната восстанавливает рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина [57], т.е. статины приводят к обратимому дозо-зависимому подавлению реабсорбции белка в почечных канальцах. Развитие протеинурии не требует отмены или снижения дозы статинов, хотя оправданным представляется дообследование пациента.

Определение связи появления гематурии с приемом статинов в клинических исследованиях несколько затруднительно, поскольку рутинным мето-

дом оценки безопасности является общий анализ мочи; пациенты не проходят специального обследования. Между тем частыми причинами гематурии могут быть урологические нарушения, патология предстательной железы, инфекции мочевыводящей системы, менструальные кровотечения, физическая нагрузка, идиопатическая гематурия [49]. В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу того, что прием статинов в терапевтических дозах может вызвать гематурию, но требуются дальнейшие наблюдения (2С).

Выполненное открытое, годовое исследование, в котором больным с почечной патологией к терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) в половине случаев добавляли аторвастатин, продемонстрировало, что аторвастатин может уменьшать протеинурию и замедлять прогрессирование хронической патологии почек, дополняя положительное воздействие ИАПФ и АРА [58]. Необходимо заметить, что лишь 2% метаболитов аторвастатина экскретируются почками, в отличие от флувастатина (5%), розувастатина (10%), симвастатина (13%) и правастатина (20%), что может объяснять его хорошую переносимость у больных с патологией почек.

При мета-анализе 13 клинических исследований было установлено, что липид-снижающая терапия обладает ренопротективными свойствами, способствуя сохранению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению протеинурии у пациентов с почечной патологией [59].

Доказана безопасность применения статинов у больных СД, находящихся на гемодиализе, при этом частота развития миопатии и миалгии была сравнима в группах аторвастатина и плацебо, случаев рабдомиолиза или развития поражения печени зарегистрировано не было [60,61].

Таким образом, до начала терапии статинами вполне оправданной является оценка состояния функции почек; рутинное мониторирование креатинина и протеинурии не требуется. При нарастании уровня креатинина у пациента без признаков рабдомиолиза не показан полный отказ от терапии статинами, однако коррекция дозы представляется целесообразной. Хронические заболевания почек не являются противопоказанием для назначения статинов, однако наличие умеренной и тяжелой почечной недостаточности требует подбора адекватных доз.

Статины и нервная ткань

Негативное влияние статинов на нервную ткань остается наименее изученным по сравнению с воздействием на другие органы и системы. Существуют отдельные сообщения, свидетельствующие о том, что назначение статинов может приводить к некоторому снижению когнитивной функции, осо-

бенно у пожилых пациентов [62-65]. Однако в рандомизированных, клинических исследованиях подтверждено отсутствие связи приема статинов и развития деменции, в т.ч. болезни Альцгеймера [66,67]. Достаточно убедительной и доказанной представляется точка зрения, что длительная терапия статинами не ухудшает память и когнитивную функцию у пожилых пациентов (1В) [68-70].

По результатам мета-анализов статины снижают частоту развития негеморрагического инсульта на 17%-21%, несмотря на отсутствие прямой взаимосвязи между этим показателем и повышенным уровнем ХС, что потенциально способствует сохранению ментальной функции [71,74]. Использование статинов у больных с диагностированной деменцией, в т.ч. с болезнью Альцгеймера, может уменьшать скорость прогрессирования когнитивной дисфункции [8,75].

Учитывая липофильность препаратов этой группы, можно предположить влияние препаратов на центральную нервную систему (ЦНС). По липофильности препараты можно разместить в порядке убывания следующим образом: ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, правастатин, что объясняет, почему ловастатин в отличие от правастатина обнаруживают в спинномозговой жидкости. Однако воздействие любых препаратов на головной мозг определяется не только липофильностью, т.е. скоростью проникновения, но и скоростью их выведения из ЦНС транспортерами. С практической точки зрения остается определенно доказанным только то, что липофильность статинов не оказывает влияния на их эффективность и безопасность.

Потенциальное негативное действие статинов на периферическую нервную систему также не нашло подтверждения в крупных исследованиях [68,69,76]. Применение статинов не сопровождается развитием периферической нейропатии (2В). Отдельные сообщения о развитии периферической нейропатии наиболее вероятно связаны с ее высокой распространенностью. При появлении ее симптомов необходимо исключить вторичные причины, такие как СД, почечная недостаточность, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина В12, рак, гипотиреоз и др. После исключения этих сопутствующих заболеваний, рекомендуется отмена терапии статинами на 3-6 месяцев для выявления ее связи с неврологической симптоматикой. Хотя в редких случаях возможно развитие статин-ассоциированной нейропатии. Только исчезновение симптомов на фоне отмены лечения свидетельствует в пользу диагноза «Статин-индуцированная периферическая нейропатия».

Не следует забывать о схожести симптомов миалгии и периферической нейропатии, поэтому при появлении жалоб на локальную или генерализованную болезненность требуется детальное дифферен-

циальное клинико-лабораторное обследование.

Таким образом, больные, получающие статины, не нуждаются в специальном наблюдении невролога.

Терапевтическая эквивалентность оригинальных статинов и генериков

В 2004г общий объем продаж статинов составил 30,2 млрд. долл. США, что позволило им занять лидирующее положение в мире по этому показателю среди всех лекарственных препаратов. Тенденция широкого использования высококачественных генериков отчетливо проявляется как в России, так и во всем мире, включая экономически развитые страны. Одним из главных преимуществ генериков является сравнительно небольшая стоимость препаратов при высоком качестве и хорошем терапевтическом эффекте — очень близком, а иногда и идентичном оригинальному препарату. Полное воспроизведение в генерике состава и лекарственной формы оригинального препарата, соответствие действующим международным стандартам производства («качественной производственной практики» Good Manufacture Practice — GMP) называется фармацевтической эквивалентностью. Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) — это идентичность фармацевтически эквивалентных лекарственных средств (оригинального и генерика) по основным фармакокинетическим параметрам. Корректно проведенные исследования фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности практически гарантируют терапевтическую эквивалентность генерика и оригинального препарата, т.е. одинаковую степень эффективности и безопасности лечения.

Статины, производимые компанией KRKA, не отличаются от оригинальных препаратов и имеют доказанную химическую, фармацевтическую и терапевтическую эквивалентности.

Уникальный собственный метод синтеза симвастатина получил патентную защиту в США и Европе. Качество получаемой данным способом активной субстанции доказано несколькими аналитическими методами, в т.ч. спектрофотометрией. Результаты, полученные при исследовании Вазилипа по степени снижения общего ХС и его фракций, сопоставимы с результатами крупнейших зарубежных исследований оригинального симвастатина.

Аторис (КРКА, Словения) — первый генерический аторвастатин, одобренный к применению в 15 странах Европы, является единственным препаратом, для которого доказана фармацевтическая и терапевтическая эквивалентности по отношению к оригинальному аторвастатину в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, прямом, сравнительном исследовании [77]. В исследование INTER-ARS (INTERNational multicenter randomized double-blind comparison study in parallel groups —

Atoris versus Referent Statin) включены 117 пациентов: мужчины в возрасте 35-65 лет и женщины в возрасте 45-65 лет с ГЛП (ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л) и высоким абсолютным риском 10-летней коронарной смерти ($\geq 9,51\%$), рассчитанным по таблице PROCAM (Munster Heart Study). После 4-недельного периода плацебо пациенты были рандомизированы на две группы.

Больные I группы (n=57) принимали Аторис в дозе 10 или 20 мг/сут. в течение 6 недель, а больные II группы (n=60) — оригинальный аторвастатин в дозе 10 или 20 мг/сут. Начальная доза зависела от исходного уровня ХС ЛНП. Дозу 20 мг принимали больные, у которых концентрацию ХС ЛНП следовало снизить $> 45\%$. У пациентов с уровнем ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л после 6-недельного лечения, доза обоих препаратов была увеличена до 20 или 40 мг/сут., в зависимости от начальной дозы, и лечение продолжалось еще в течение 6 недель. Между группами отсутствовали различия в отношении пола, возраста, массы тела, величины артериального давления и статуса курения.

Через 6 и 12 недель лечения отмечалось достоверное снижение уровня ХС ЛНП: в конце исследования содержание ХС ЛНП снизилось при назначении Аториса на 37,8%, оригинального аторвастатина — на 38,4% (различия между группами незначительны). Пропорции пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП в группах Аториса и оригинального аторвастатина, сопоставимы. В группах сравнения также получены сопоставимые результаты в отношении снижения общего ХС, триглицеридов, соотношения апоВ/апоА1. Отмечена тенденция в снижении показателей высокочувствительного С-реактивного белка (недостовверны как в группе Аториса, так и в группе оригинального аторвастатина).

В обеих группах процентное соотношение пациентов, принимавших 10 мг/сут. и 20 мг/сут. препарата сопоставимо. Сопоставимыми оказались и средние дозы Аториса и оригинального аторвастатина в конце исследования. Аторис так же эффективно влиял на абсолютный коронарный риск (PROCAM) как и оригинальный препарат.

Количество и виды побочных эффектов при терапии Аторисом и оригинальным аторвастатином были одинаковы. Переносимость Аториса была сопоставима с переносимостью аторвастатина. Ни один больной не прекратил лечения из-за развития побочных явлений. Ни у одного пациента не зарегистрированы признаки миопатии. Исследование INTER-ARS доказало терапевтическую эквивалентность Аториса и оригинального аторвастатина.

Заключение

В настоящее время гиполипидемическая терапия статинами рассматривается как долговременная стратегия первичной и вторичной профилактики

сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелых исшемических исходов: смерть, инсульт, инфаркт. Данный класс лекарственных препаратов подтвердил эффективное влияние на снижение смертности от ССО при хорошей переносимости и высокой безопасности этих средств. Принимая решение о необходимости терапии и характере ее режима, целевых

уровнях липопротеинов в соответствии с действующими рекомендациями, также следует учитывать соотношение пользы и риска для конкретного пациента. При назначении генерических препаратов одинаковая степень эффективности и безопасности гарантирована только в случае доказанной терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

Литература

1. Baigent C. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaborators. Lancet 2005; 366: 1267-78.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III. JAMA 2001; 285: 2486-97.
3. Grundy SM, Cleemam JJ, Merz CNB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110(2): 227-39.
4. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data -2005. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 6C-27.
5. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 69C-77.
6. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 77C-82.
7. Kasiske BL, Warnner C, O'Neill WC. An assessment of statin safety by nephrologists. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 82C-6.
8. Brass LM, Alberts MJ, Sparks L. An assessment of statin safety by neurologists. Am J Cardiol 2006 97 (8A): 86C-9.
9. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA. Final conclusions and recommendations of the NLA Statin Safety Task Force. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 89C-96.
10. Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 96C-9.
11. Lipitor (atorvastatin). New York, NY: Pfizer Inc. 2004.
12. Vytorin (ezetimibe-simvastatin). North Wales, PA: Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals 2005.
13. Zetia (ezetimibe). North Wales, PA: Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals 2005.
14. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. JACC 2002; 40: 567-72.
15. Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs, din Uver Dis 2003; 7: 415-33.
16. Gotto AM Jr. The case for over-the-counter statins. Am J Cardiol 2004; 94: 753-6.
17. Mevacor (lovastatin). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc. 2005.
18. Zocor (simvastatin), Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc. 2004.
19. Lescol (fluvastatin). East Hanover, NJ: Novartis; 2003.
20. Pravachol (pravastatin). Princeton, NJ; Bristol-MyersSquibb 2004.
21. Crestor (rosuvastatin). Wilmington, DE; AstraZeneca 2005.
22. de Denus S, Spinier SA, Miller K, et al. Statins and liver toxicity: a meta analysis. Pharmacotherapy 2004; 24: 584-91.
23. Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring for statin use? Am J Cardiol 2004; 94(Suppl): 30F-4.
24. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. Am J Med Sci 2005; 329: 62-5.
25. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. Gastroenterology 2004; 126: 1287-92.
26. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. Hepatology 2005; 4(1): 690-5.
27. Bays H, Abate N, Chandalia M. Adiposopathy: Sick fat causes high blood sugar, high blood pressure, and dyslipidemia. Future Cardiology 2005; 1: 39-59.
28. Bays H. Adiposopathy, metabolic syndrome, quantum physics, general relativity, chaos and the Theory of Everything. Expert Rev Cardiovasc Ther 2005; 3: 393-404.
29. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. Semin Liver Dis 2002; 22: 169-83.
30. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology 2003; 37: 1286-92.
31. Bottorff MB. Safety and statins: pharmacologic and clinical perspectives. Am J Manag Care 2004; 4(Suppl 2): S27-37.
32. Hunninghake DB. Drug treatment of dyslipoproteinemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19: 345-60.
33. Piorkowski JD Jr. Bayer's response to «potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis.» JAMA 2004; 292: 2655-7.
34. Gotto AM. Safety and statin therapy. Reconsidering the risks and benefits. Arch Intern Med 2003; 163: 657-9.
35. Pelli N, Setti M, Ceppa P, et al. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 921-4.
36. Siddiqui J, Raina D, Abraham A, et al. Autoimmune hepatitis induced by statins [abstract]. Gastroenterology 2005; 128: A171.
37. Neuschwanter-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. Hepatology 2003; 37: 1202-19.
38. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systemic review. Am J Cardiol 2006; 97(Suppl): 52C-60.
39. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. JACC 2002; 40: 567-72.
40. Staffa JA, Chang I, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002; 346: 539-40.
41. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? Drug Saf 2002; 25: 649-63.
42. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. Ann Pharmacother 2001; 35: 1096-107.
43. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. Am J Med 2004; 116: 408-16.
44. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol 2004; 94: 1140-6.
45. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. Am J Cardiol 2006; 97(Suppl): 27C-31.
46. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-

- altering drug. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 779-90.
47. Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1901-38.
 48. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70: 133-40.
 49. Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? *Am J Soc Nephrol* 2004; 15: 2502-3.
 50. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the Adverse Event Reporting System. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 32C-43.
 51. Tonelli M, Moye L, Sacks F, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605-13.
 52. Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 82C-5.
 53. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials. *Circulation* 2002; 105: 2341-6.
 54. Christensen EI. Pathophysiology of protein and vitamin handling in the proximal tubule. *Nephrol Dial Transplan* 2002; 17(Suppl 9): 57-8.
 55. Sidaway IE, Davidson RG, McTaggart F, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J 125Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2258-65.
 56. US Department of Health and Human Services. US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Transcript of meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. July 9, 2003. [FDA Web site.] Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3968T1.doc>. Accessed February 6, 2006.
 57. Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2249-57.
 58. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565-70.
 59. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
 60. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
 61. Bays HE. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Lipids Online Commentaries on Research* 2005. Available at: <http://www.lipidsonline.org>. Accessed February 6, 2006.
 62. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1663-7.
 63. Orsi A, Sherman O, Woldeeslassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 767-9.
 64. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med* 2000; 108: 538-46.
 65. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* 2004; 117: 823-9.
 66. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, et al. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function, in older women. *Arch Neurol* 2002; 59: 378-84.
 67. Li G, Higdon R, Kukull WA, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004; 63: 1624-8.
 68. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 60: 1623-30.
 69. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 70. Golomb BA. Implications of statin adverse effects in the elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 389-97.
 71. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention; disappointment and hope. *Circulation* 2004; 109(Suppl 1): III14-9.
 72. Amarenco P, Lavalley P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004; 3: 271-8.
 73. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423-30.
 74. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
 75. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005; 62: 753-7.
 76. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 58: 1333-7.
 77. Boh M, Opolski G, Polonski L, et al. Polowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny generycznej i referencyjnej u osób zwiększonego ryzyka wieńcowego z hiperlipidemia. *Wydanie Specjalne, Kardiologia po Dyplomie* 2006; 4-11.

Поступила 16/01-2007

Антагонист кальция нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против

Н.К. Рунихина, Б.Я. Барт, О.Н. Ткачева

Российский государственный медицинский университет Росздрава. Москва, Россия

Calcium antagonist nifedipine in treating pregnant women with arterial hypertension: pro and contra

N.K. Runikhina, B.Ya. Bart, O.N. Tkacheva

Russian State Medical University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Антагонист кальция нифедипин является антигипертензивным и антиангинальным препаратом, обладает вазодилатирующим действием и широко используется в кардиологической практике. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2003 и ВНОК 2003, нифедипин может быть применен при гипертензивных состояниях в период беременности. Опыт использования препарата в качестве антигипертензивного и токолитического средства у беременных положительный. Безопасность нифедипина в III триместре не вызывает сомнения в связи с достаточным количеством наблюдений; тератогенные и эмбриотоксические проявления в первой половине беременности не находят клинического подтверждения. Нифедипин при назначении *per os* эффективно снижает кризовое повышение АД. Регулярное применение препарата при гипертензивных состояниях во время беременности позволяет контролировать уровень АД, препятствует резкому его повышению.

Ключевые слова: гипертензивные состояния, беременность, нифедипин.

Calcium antagonist nifedipine, an antihypertensive and anti-anginal medication with vasodilating action, is widely used in cardiology practice. According to the recommendations on cardiovascular disease management in pregnancy, by the European Society of Cardiology (2003) and Society of Cardiology of the Russian Federation (2003), nifedipine could be used for hypertension treatment in pregnancy. Positive experience of nifedipine use as an antihypertensive and tocolytic agent has been obtained. The medication has been proved as safe in III pregnancy trimester; its teratogenic and embryotoxic effects in the first pregnancy half have not been confirmed in clinical practice. Oral nifedipine effectively reduces increased blood pressure (BP) in hypertensive crises. Regular nifedipine therapy in pregnancy-associated hypertension facilitates effective BP control and prevents hypertensive crises.

Key words: Hypertensive states, pregnancy, nifedipine.

Артериальная гипертензия (АГ) при беременности встречается у 5-15% женщин и существенно осложняет ее прогноз; она является основной причиной материнской смертности, преждевременных родов, перинатальных потерь и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. Выделяют два принципиально разных по патогенезу варианта АГ: хроническую АГ и гестационную. Первый вариант включает АГ любой этиологии, которая наблюдалась у женщины до беременности либо была диагностирована до 20 недели ее развития. Гестационная АГ индуцируется беременностью, развивается

во второй половине (после 20 недели гестации), характеризуется нарушением полиорганной перфузии и при прогрессировании может трансформироваться в наиболее тяжелые осложнения беременности — преэклампсию: гестационная АГ и протеинурия, и эклампсию с присоединением судорог. У беременных с АГ примерно в 30% случаев диагностируется хроническая АГ, гестационная АГ и преэклампсия — эклампсия в 70% [14,17]. Хроническая АГ наблюдалась у 72% женщин с повышенным АД после 20 недели беременности; у трех четвертей из них развивалась преэклампсия [62]. Предшествующая, даже

мягкая, хроническая АГ увеличивает риск развития преэклампсии в 2 раза, тем самым значительно ухудшая прогноз беременности и родов [1,54].

Тактика ведения беременных и родовспоможения при различных формах АГ существенно отличается. Благоприятное для матери снижение АД может быть сопряжено с ухудшением маточно-плацентарного кровотока, гемодинамики плода и задержкой его внутриутробного развития [36,58]. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ у беременных при неосложненном течении мягкой и умеренной АГ возможно ограничиться рядом немедикаментозных мероприятий, прежде всего организацией лечебно-охранительного режима. Фармакотерапия АГ антигипертензивными препаратами (АГП) рекомендована при АД $\geq 150/95$ мм рт.ст. При наличии у матери с хронической АГ поражения органов-мишеней (ПОМ) или тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на прогноз, а также при присоединении преэклампсии либо при раннем до 28 недели развития гестационной АГ АГП назначаются при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. [60]. Осложнение беременности с развитием гестационной АГ и преэклампсии требует госпитализации. Проведение комплекса лечебных мероприятий способствует улучшению прогноза. Родоразрешение в такой ситуации является наиболее патогенетически обоснованным и радикальным. Гестационная АГ и преэклампсия наиболее часто наблюдаются непосредственно перед родами. Развитие этих состояний в последние недели беременности и в родах, как правило, имеет минимальный риск возникновения осложнений у матери и новорожденного. Напротив, появление гестационной АГ и/или преэклампсии до 35 недели беременности приводит к развитию тяжелых материнских и перинатальных осложнений и потерь. Решение вопроса немедленного родоразрешения или пролонгации беременности зависит от срока беременности, зрелости плода и тяжести состояния матери [58]. Подготовка к родам и проведение последних целесообразны при достаточной зрелости плода. До 34 недели беременности при нетяжелой гестационной АГ используют антигипертензивную терапию, позволяющую пролонгировать беременность и улучшить функциональное состояние плода [3,8,10,28,45]. Приводятся данные о том, что на исход беременности и родов при преэклампсии влияет, прежде всего, уровень повышенного артериального давления (АД), в меньшей степени прогноз зависит от тяжести протеинурии. Назначение АГП является основным компонентом лекарственной терапии преэклампсии, позволяющей избежать осложнения у матери и плода [24]. Возможности применения современных АГП при АГ у беременных ограничиваются рядом обстоятельств, среди которых основными являются отсутствие по этическим соображениям достаточного количества

рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований у этой категории пациенток. Существующие в настоящее время зарубежные и отечественные рекомендации по ведению больных АГ (Седьмой доклад Объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению АГ, США 2003, Рекомендации Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов 2003, ВНОК 2003) и рекомендации Комитета экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с ССЗ 2003 основаны на многолетних и значительных наблюдениях по использованию ряда АГП, эффективность и безопасность которых для матери и плода подтверждена клиническими исследованиями. Из имеющегося многообразия АГП различных групп для лечения АГ у беременных названы метилдопа, β -адреноблокаторы (β -АБ), α - β -АБ лабеталол, антагонисты кальция (АК) и некоторые вазодилататоры миотропного действия [12,36,59,60]. АК и, прежде всего, нифедипин, как наиболее изученный препарат этой группы, занимают одно из лидирующих положений в списке АГП, используемых для лечения АГ в период гестации. Анализ накопленного к настоящему времени отечественного и зарубежного опыта по применению нифедипина в акушерской практике позволяет клиницистам выделить наиболее существенные положительные лечебные эффекты, обозначить возможные ограничения для применения, отметить, и не исключено, развеять существенные предостережения в использовании нифедипина при АГ беременных.

История использования нифедипина в акушерской практике началась с применения в качестве снижающего родовую деятельность токолитического средства при угрозе прерывания беременности. В исследованиях, посвященных изучению токолитических свойств нифедипина, отмечалась его эффективность и безопасность [42]. Угроза прерывания беременности существует у каждой четвертой женщины с АГ [15,24], поэтому сочетание антигипертензивного и токолитического действий нифедипина в таких случаях повышало его эффективность.

Нифедипин как токолитик имеет ряд дополнительных преимуществ перед другими препаратами, используемыми в аналогичных ситуациях. Проведенный мета-анализ продемонстрировал большую по сравнению с β -миметиками эффективность его при наличии опасности развития преждевременных родов, что в дальнейшем сопровождалось значительным снижением частоты и объема использования интенсивной терапии у новорожденных, а также уменьшением риска развития респираторного дистресс-синдрома [52]. Однако существуют отдельные сообщения, ставящие под сомнение токолитический эффект нифедипина. При применении нифедипина 20 мг per os каждые 4-6 часов у женщин с 24-33 неделями беременности с целью ее

продления не было обнаружено достоверного увеличения срока по сравнению с группой контроля, не использовавших токолитические средства [26]. Нифедипин по токолитическому эффекту незначительно уступает антагонисту окситоцина — атосибану [41].

Основные механизмы действия нифедипина

АК применяются в кардиологии > 30 лет. Широко используются их в клинической практике способствуют подтвержденные в ряде крупных, клинических исследований высокие антигипертензивная и антиангинальная эффективности, хорошая переносимость и отсутствие неблагоприятных метаболических влияний. Механизм действия АК дигидропиридинового класса, представителем которого является нифедипин, заключается в блокаде медленных кальциевых каналов, ингибировании транспорта ионов Ca^{2+} через мембрану гладкомышечных клеток сосудов без влияния на концентрацию Ca^{2+} в плазме, но с уменьшением накопления Ca^{2+} внутри клеток. Это вызывает расширение артерий и артериол, что уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и, следовательно, снижает АД и нагрузку на сердце. Препараты нифедипина пролонгированного действия (SR), обладая прямым коронаролитическим эффектом, улучшают снабжение миокарда кислородом и уменьшают потребности в нем, что позволяет применять их при лечении стенокардии. Выраженная вазодилатация на фоне приема нифедипина обусловлена не только блокадой кальциевых каналов, но и стимуляцией высвобождения эндотелиальными клетками оксида азота (NO), являющегося мощным природным вазодилататором. NO высвобождается также из тромбоцитов, что содействует антигипертензивному и антитромботическому эффектам. Нифедипин усиливает синтез другого вазодилататора — брадикинина [9,33]. Сосудистый спазм любой локализации, включая вазоспастическую стенокардию, служит показанием к назначению дигидропиридинового АК нифедипина. Нифедипин оказывает дополнительные антиокислительное и антиатерогенное действия — стабилизация плазматической мембраны, препятствующая проникновению и депонированию свободного холестерина в сосудистой стенке, что позволяет назначать его при стабильной форме стенокардии. У больных стенокардией в сочетании с АГ не рекомендуется широкое использование короткодействующих дигидропиридинов из-за возможных ишемических осложнений при быстром падении АД и развитии рефлекторной тахикардии, уменьшающих коронарную перфузию и увеличивающих потребности миокарда в кислороде. Имеются сообщения о том, что при использовании короткодействующего нифедипина в больших дозах (> 60 мг/сут.) повышается смертность больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). При недостаточности кровообращения, нестабильной стенокардии и остром ИМ назначение нифедипина коротко-

го действия противопоказано. Применение короткодействующей формы нифедипина у других категорий больных не вызывает опасений [31,53]. Позднее проведенные многочисленные, рандомизированные, клинические исследования с использованием дигидропиридиновых АК SR не обнаружили каких-либо оснований, позволяющих сомневаться в их безопасности [5,11].

Побочные эффекты нифедипина невелики, обусловлены вазодилатацией и ограничиваются появлением головной боли, покраснением лица, отеком лодыжек. Редко возникают ортостатическая гипотония, сердцебиение, сердечная недостаточность, головокружение и слабость.

Лечение АГ у всех пациентов, включая беременных, предусматривает оптимальный контроль за уровнем АД в течение суток, поэтому одним из принципов современной фармакотерапии данной патологии является использование препаратов длительного действия. Нифедипин SR способен обеспечить плавное и устойчивое снижение АД, не вызывает значительных колебаний в суточном профиле АД, уменьшает проявление неблагоприятных эффектов дигидропиридинов. Длительное лечение АГ исключает применение короткодействующего нифедипина, который может быть рекомендован только для купирования нетяжелых гипертонических кризов при условии индивидуального выбора лечения с учетом возможных противопоказаний и взаимодействия с другими препаратами.

Дигидропиридиновые АК способствуют предупреждению прогрессирования ПОМ при АГ. Длительное использование (в течение ≥ 1 года) нифедипина вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, способствует снижению риска мозгового инсульта. В Европейских рекомендациях, 2003, дигидропиридиновые АК показаны как препараты выбора у пожилых пациентов, у пациентов с изолированной систолической АГ, стенокардией, заболеваниями периферических сосудов, атеросклерозе сонных артерий, а также при беременности [36].

Эффективность применения нифедипина при АГ у беременных

АГ при беременности, прежде всего гестационная и преэклампсия, характеризуется прогрессирующим и в некоторых случаях (эклампсия) катастрофически быстрым развитием осложнений. Нифедипин, являясь активным вазодилататором, уменьшающим ОПСС, сохраняет при беременности высокую антигипертензивную эффективность, о чем свидетельствует ряд отечественных и зарубежных исследований. Нифедипин при однократном приеме является эффективным препаратом у беременных с кризовым течением АГ, быстро и безопасно снижая повышенное АД [23,55]. При длительном, регулярном применении с контролем АД нифедипин препятствует резкому его повышению [27].

Были описаны особенности антигипертензивного действия нифедипина при различных вариантах течения АГ беременных [21]; использовали метод 24-часового суточного мониторирования (СМ) АД для оценки антигипертензивной активности препарата при 7–14 дневном применении у беременных с хронической АГ, а также у женщин с развившейся преэклампсией. В обеих группах наблюдался достоверный антигипертензивный эффект, но были выявлены различия в изменениях суточного ритма АД. В группе женщин с преэклампсией более значимое снижение АД регистрировалось преимущественно в вечерние и ночные часы. При хронической АГ наблюдалось равномерное снижение АД в течение всех суток.

По данным отдельных авторов нифедипин по своему антигипертензивному действию не уступает, а в некоторых случаях имеет преимущества перед другими АГП, рекомендованными для быстрого при кризах и длительного снижения и контроля АД у беременных [61]. Рандомизированное, двойное слепое исследование эффектов нифедипина и лабеталолла при неотложных гипертензивных состояниях в период беременности продемонстрировало, что при пероральном применении нифедипина желаемый эффект достигался быстрее, чем при в/в введении лабеталолла [61]. В литературе имеются данные о том, что антигипертензивный эффект нифедипина был сопоставим с эффектами метилдопы, β -АБ и их комбинаций у пациенток с преэклампсией [40].

При исследовании трех вариантов лечения: в/в введение гидралазина, лабеталолла и использование нифедипина *per os* не было обнаружено преимуществ ни одного из препаратов. Антигипертензивная эффективность их у первородящих беременных-гипертоников была одинаковой, но в группе повторнородящих лабеталолл оказался более эффективным [38]. Сравнительное изучение нифедипина и гидралазина при тяжелой преэклампсии в рамках проспективного, рандомизированного, клинического исследования выявило одинаковый антигипертензивный эффект препаратов при менее выраженном неблагоприятном влиянии нифедипина на плод. В группе нифедипина оценка новорожденных по шкале Апгар была достоверно выше [63]. Сообщается о том, что новорожденные дети, матери которых получали нифедипин с целью контроля АД, имели достоверно больший вес при рождении по сравнению с группой, в которой использовался гидралазин. Исследователи обращают внимание на удобство, безопасность и предсказуемость в использовании нифедипина по сравнению с гидралазином при одинаковом антигипертензивном эффекте препаратов [44].

В другом рандомизированном исследовании приводятся данные о том, что у беременных с преэклампсией при назначении нифедипина необходимость повторного приема препарата возникала

реже, и по сравнению с гидралазином удлинялся период до последующего повышения АД. У повторнородящих пациенток нифедипин быстрее снижал АД. При длительном применении в условиях тяжелой преэклампсии нифедипин проявлял более выраженный по сравнению с гидралазином антигипертензивный эффект. Выявленные определенные преимущества нифедипина перед гидралазином позволили рекомендовать его к использованию в качестве препарата первой линии при АГ у беременных [18].

Опыт применения АК при АГ у беременных уступает пока более длительному использованию метилдопы и β -АБ. Основываясь на имеющихся данных многих исследований Комитет экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с ССЗ, 2003, рекомендует использовать АК дигидропиридиновой группы при остром и хроническом повышении АД у беременных в случаях, когда оно рефрактерно к терапии метилдопой или β -АБ, либо существуют противопоказания для назначения указанных средств [2,6,30,47,54,58,60].

Нифедипин при использовании в качестве препарата второй линии на фоне недостаточной эффективности метилдопы у женщин с гестационной АГ или преэклампсией оказался более эффективным и безопасным препаратом по сравнению с празозином, ассоциирующимся с повышенной частотой антенатальной гибели плода [37].

Применение нифедипина для купирования острого повышения АД во время беременности позволяет использовать короткодействующую его форму (Коринфар®, УНО, PLIVA, Республика Хорватия). Препарат назначается в дозе 10 мг/сут. однократно *per os*. При необходимости прием препарата можно повторить. Средняя суточная доза составляет 40 мг (4 таблетки по 10 мг). При хроническом повышении АД предпочтительней использовать нифедипин SR, содержащий 20 мг активного вещества. Суточная доза также составляет 40 мг, кратность приема — 2 раза в день.

Особенности и преимущества эффектов нифедипина при АГ у беременных

Гемодинамические эффекты нифедипина при гестационной АГ являются благоприятными. Нифедипин уменьшает ОПСС, увеличивает сердечный индекс, при этом не изменяет частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода [55].

Использование дигидропиридинового АК нифедипина при АГ у беременных обосновано с точки зрения патогенеза. В настоящее время существуют многочисленные данные о механизмах возникновения гестационной АГ и преэклампсии, среди которых наиболее значимыми признаны патологические изменения в области спиральных артерий плаценты при неполноценной инвазии трофобласта. Происходит ремоделирование спиральных маточ-

ных артерий и высвобождение малоизученных до настоящего времени факторов, механизм действия которых сводится к нарушению функции эндотелия [29]. Генерализованная эндотелиальная дисфункция ведет к спазму сосудов и нарушению тканевой перфузии, а также к активации свертывающей системы с возникновением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [13-15]. Нифедипин не только эффективно снижал АД, но и увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией [15]. Использование корректирующей эндотелиальную дисфункцию способности нифедипина у беременных с преэклампсией является патогенетически обоснованным.

Одним из дополнительных гемодинамических проявлений действия нифедипина является его способность улучшать мозговой кровоток. Проведенное исследование среди беременных, которые требовали острой или хронической антигипертензивной терапии, с ультразвуковым определением кровотока в средней мозговой артерии женщин при применении нифедипина и метилдопы выявило снижение АД и скоростных показателей в средней мозговой артерии в обеих группах с преимуществом для нифедипина, влияние которого оказалось более значимым и продолжительным. Изменение скорости кровотока в мозговой артерии происходило независимо от изменений АД или ЧСС. Снижение мозгового кровотока при использовании нифедипина или метилдопы подтверждает существование вазоспазма церебральных артерий у женщин с преэклампсией и прямого вазодилатирующего эффекта используемых АГП [57].

В отдельных работах приводятся сведения о других положительных эффектах при назначении нифедипина при АГ у беременных. Был обнаружен [61] дополнительный диуретический эффект; нифедипин достоверно увеличивает мочеотделение на протяжении суток у беременных с гестационной АГ. Отмечено снижение протеинурии у беременных с сахарным диабетом на фоне приема нифедипина [20]. Имеются сообщения о способности нифедипина снижать выработку тромбоцитами тромбоксана A_2 , что способствует улучшению микроциркуляции при АГ [50].

Безопасность нифедипина при беременности

Дигидропиридиновые АК (нифедипин, нифедипин SR) по существующей в США классификации лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA—Food and Drug Administration) относятся к классу «С», т. е. к препаратам, в экспериментальных исследованиях которых выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), поэтому у беременных лекарственные средства могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода [2,4,14].

Нарушение эмбриогенеза при применении некоторых АК было установлено в эксперименте на лягушках, однако в клинических исследованиях не наблюдалось повышения частоты врожденных аномалий под влиянием АК [16, 18, 19, 25, 27, 32, 46, 47, 60, 61]. Данные небольшого ретроспективного исследования показали, что нифедипин и верапамил не повышали частоту врожденных аномалий у детей, матери которых принимали препарат в I триместре гестации [48]. Высказанные ранее опасения о тератогенных эффектах дигидропиридинов не нашли своего подтверждения при обследовании беременных, лечившихся нифедипином в I триместре [43,45,47]. В настоящее время наибольший клинический опыт имеется по использованию дигидропиридиновых АК у беременных во II и III триместрах. В работах, посвященных изучению токолитического и антигипертензивного эффектов нифедипина у беременных, отмечается безопасность препарата, отсутствие неблагоприятного влияния на плод и новорожденного, в т.ч. при длительном (18 месяцев) наблюдении за детьми, матери которых применяли нифедипин во время беременности [22,27,42,52,56].

Исследование маточно-плацентарного кровотока, а также кровотока в пупочной артерии, аорте, внутренней сонной артерии плода в условиях длительного использования нифедипина *per os* в дозе 40-80 мг/сут. у женщин с преэклампсией в период 26-35 недель беременности не обнаружило достоверного его нарушения при снижении у матери систолического и диастолического АД [51]. Сходные результаты приводятся в работах других исследователей.

По данным ультразвукового исследования внутрисердечной гемодинамики и кровотока в среднемозговых артериях у плода, а также маточно-плацентарного кровообращения при остром назначении нифедипина в качестве токолитического препарата у соматически здоровых женщин перед родами регистрировали стабильность кровотока [35]. Продолжение исследования тех же авторов по изучению маточного и пупочного кровотока, а также кровотока в среднемозговых артериях плода и его внутрисердечной гемодинамики при более длительном применении (48 часов наблюдения) нифедипина в качестве токолитического препарата в целом подтвердило ранее выявленные изменения. На фоне достоверного снижения АД у матери была обнаружена стабильная внутрисердечная гемодинамика плода, неизменный кровоток в пупочной артерии и некоторое снижение церебрального кровотока плода [34].

Сублингвальное применение нифедипина не рекомендовано при беременности, т. к. существует опасность резкого неконтролируемого падения АД. Индуцированная гипотония, безусловно, отрицательно сказывается на плацентарном кровотоке и

церебральной гемодинамике матери [7,39] Короткодействующий нифедипин нежелательно использовать при длительном лечении АГ беременных, поскольку, обладая максимальным по сравнению с амлодипином, клофелином, атенололом, небивололом и метилдопой антигипертензивным эффектом, он проявил максимальную вариабельность (Var) АД по данным СМАД [15]. Повышенная Var АД, как известно, является неблагоприятным фактором, способствующим нарушению органного кровообращения и развитию осложнений.

В схему медикаментозного лечения преэклампсии входит в/в (реже внутримышечное) введение магния сульфата. Основной целью назначения этого препарата служит профилактика эклампсии. Магния сульфат обладает противосудорожным эффектом, увеличивает мозговой кровоток, уменьшает отечность мозговой ткани; препарат положительно влияет на маточно-плацентарный кровоток, увеличивая его, обеспечивает нормальную жизнедеятельность плода. В/в ведение препарата сопровождается кратковременным снижением АД, что в условиях преэклампсии, безусловно, является положительным фактором. Существовавшее ранее мнение об опасной комбинации нифедипина и сульфата магния в связи с возможностью развития гипотензии, угнетения сократимости миокарда, ИМ и нервно-мышечной блокады [2,16,32,36,60] не находит подтверждения в дру-

гих исследованиях, где был проведен ретроспективный анализ 162 случаев одновременного применения сульфата магния и нифедипина у женщин с преэклампсией. Сравнивали частоту развития гипотензии, нейромышечной блокады и других серьезных, связанных с назначением магния сульфата осложнениями. В группу контроля вошли женщины с преэклампсией (215 наблюдений), у которых сульфат магния назначали либо изолированно, либо в сочетании с каким-то другим антигипертензивным препаратом. Отсутствие достоверного увеличения риска серьезных, связанных с магнием, эффектов в исследуемой группе позволило сделать вывод о безопасности одномоментного использования нифедипина и сульфата магния. Однако действующие в настоящее время рекомендации по ведению беременных с АГ содержат предостережения об опасности комбинации сульфата магния и нифедипина [36,60].

Заключение

Нифедипин является эффективным и безопасным лекарственным средством при АГ у беременных. Применение его возможно для лечения острого и хронического повышения АД во время беременности. Патогенетическая обоснованность использования нифедипина позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения гипертензивных состояний у беременных.

Литература

- Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных. Артериал гиперт 2006; 12(1): 7-15.
- Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. РКЖ 2003; 6: 59-65.
- Давидович И.М., Блошинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина). РМЖ 2003; 4: 197-200.
- Еремич Ю.Н., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. и др. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию. Фарматека 2003; 12: 1-5.
- Карпов Ю.А., Буза В.В. Антагонисты кальция и лечение артериальной гипертензии. РМЖ 2005; 13(19): 1258-61.
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. Москва 2004; 244 с.
- Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертензия, ассоциированные расстройства при беременности. Сердце 2002; 1(5): 224-50.
- Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза. Акушер гинекол 1998; 5: 3-6.
- Лупанов В.П. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. РМЖ 2005; 13(19): 1282-6.
- Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? Москва «ГЭОТАР Медиа» 2006; 176 с.
- Марцевич С.Ю. Нифедипин: что показал 30-летний опыт клинического использования. Кардиоваск тер профил 2005; 2: 4-8.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2004; 20 с.
- Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии. Артер гиперт 2006; 12(1): 22-31.
- Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. Москва «ПАГРИ» 2006; 140 с.
- Тумбаев И.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности гипотензивной терапии у беременных с гестозом и гипертонической болезнью. Автореф канд мед наук. Москва 2006.
- Ушкалова Е.А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности. Фарматека 2003; 11: 27-32.
- Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. Москва «Триада-Х» 2002; 232 с.
- Aali BS, Nejad SS. Nifedipin or hydralasine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81(1): 25-30.
- Ariyuki F. Effects of diltiazem hydrochloride on embryonic development: species differences in the susceptibility and stage specificity in mice, rats and rabbits. Okajimas Folia Anat Jpn 1975; 103-17.
- Bakris G. The effects of calcium antagonists on renal hemodynamics, urinary protein excretion, and glomerular morphology in diabetic states. J Am Soc Nephrol 1991; 2(Suppl.): 21-9.
- Benedetto C, Zonca M, Giarola M, et al. 24-hour blood pressure monitoring to evaluate the effects of nifedipine in pre-eclampsia and in chronic hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104(6): 682-8.
- Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Perezini F. Nifedipin administered in pregnancy: effect on the development of children at 18

- months. BJOG 2000; 107(6): 792-4.
23. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(4): 1046-50.
24. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(1): 66-71.
25. Burgess AM, Vere DW. Teratogenic effects of some calcium channel blocking agents in *Xenopus* embryos. Pharmacol Toxicol 1989; 64: 78-82.
26. Carr DB, Clarc AL, Kernek K, Spinnato JA. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4): 822-7.
27. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, et al. The use of nifedipin as first-line hypotensive therapy in gestational hypertension. Minerva Ginecol 1994; 46(5): 279-84.
28. Cifkova R. Hypertension in pregnancy. Vnitr Lek 2006; 52(3): 263-70.
29. Dorup I, Skajaa K, Sorenses KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 276(3): 821-5.
30. Flack JM, Peters R, Mehra VC, Nasser SA. Hypertension in special populations. Cardiol Clin 2002; 20(2): 303-11.
31. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326-31.
32. Gifford RW, August PA, Cunningham G, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183(1): 1-22.
33. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. Progress in Cardiovascular Dis 2004; 47(1): 34-57.
34. Guclly S, Gol M, Saygili U, et al. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27(4): 403-8.
35. Guclly S, Saygili U, Dogan E, et al. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24(7): 761-5.
36. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011-53.
37. Hall DR, Odendaal HJ, Sreyn DW, Smith M. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. BJOG 2000; 107(6): 759-65.
38. Hussein M, Mooij JM, Roujouleh H. Factor analysis, including antihypertensive medication, of the outcome of pregnancy in pregnancy-associated hypertension. Kidney Blood Pressure Res 2001; 24(2): 124-8.
39. Imrey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. BJOG 1993; 100: 956-61.
40. Ivanov S, Mikhova M. Effectiveness of antihypertensive medications in patients with preeclampsia. Akush Ginekol. Sofia 2006; 45(4): 3-7.
41. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. Int J Gynaecol Obstet 2005; 91(1): 10-4.
42. King JF, Flenady V, Papatsonis D, ET AL. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003; 43(3): 192-8.
43. Knedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is knowm, and how should this influence prescribing? Paediatr Drugs 2000; 2: 419-36.
44. Kwawukume EY, Ghosh TS. Oral nifedipine therapy in the management of severe preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1995; 49(3): 265-9.
45. Lenfant C. National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working group report on high blood pressure in pregnancy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001; 3(2): 75-88.
46. Levin AC, Doering PL, Hatton RC. Use of nifidipine in the hypertensive diseases of pregnancy. Ann Pharmacother 1994; 28(12): 1371-8.
47. Magee LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. Drug Saf 2001; 24(6): 457-74.
48. Magee LA, Koren G. The use of teratogen information services for research: assessment of reliability of data entry. Reprod Toxicol 1994; 8: 419-24.
49. Magee LA, Miremadi S, Li J, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side affects in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(1): 153-63.
50. Manninen A. Nifedipin reduces thromboxane A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy. Pharmacol Toxcol 1996; 78(6): 387-91.
51. Moretti MM, Fairlie FM, Akl S, et al. Thr effect of nifedipine therapy on fetal placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol 1990; 163(6Pt1): 1844-8.
52. Paratsonis DN, Lok CA, Bos JM, et al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 97(2): 122-40.
53. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274: 620-5.
54. Rath W. Treatment of hypertensive diseases in pregnancy – general recommendations and long-term oral therapy. Z Geburtshilfe Neonatol 1997; 201(6): 240-6.
55. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(2): 336-8.
56. Seki H, Takeda S, Kinoshita K. Long-term treatment with nicardipine for severe pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002; 76(2): 135-41.
57. Serra-Serra V, Kyle PM, Chandran R, Redman CW. The effect of nifedipine and methyldopa on maternal cerebral circulation. Br J Obstet Gynecol 1997; 104(5): 532-7.
58. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102: 181-92.
59. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-56.
60. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003; 24: 761-81.
61. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4): 858-61.
62. Vigil-De Gracia P, Montufar-Reuda C, Smith A. Pregnancy and severe chronic chronic hypertension: maternal outcome. Hypertension Pregnancy 2004; 23(3): 285-93.
63. Walss Rodriguez RJ, Flores Padilla LM. Management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Comparison between nifedipine and hydralazine as antihypertensive agents. Ginecol Obstet Mex 1993; 61: 76-9.

Поступила 24/01-2007

Итоги IV Российской научно-практической конференции «Вопросы профилактической медицины в регионах Крайнего Севера»

В соответствии с планом работы РАМН и Минздравсоцразвития Российской Федерации 13-14 сентября 2006 г. в г. Надыме состоялась IV Республиканская научно-практическая конференция «Вопросы профилактической медицины в регионах Крайнего Севера».

В работе конференции приняли участие ученые и специалисты из 15 городов и регионов России, представители органов государственной власти и местного самоуправления, Ассоциации коренного и малочисленного населения Крайнего Севера, члены РАМН, представители вузовской медицинской науки, профессора и доктора наук, практические врачи. В конференции участвовали ведущие ученые страны, занимающиеся вопросами профилактической медицины: директор ГНИЦ профилактической медицины Росздрава, академик РАМН Р.Г. Оганов, заместитель директора НИИ питания РАМН, член-корр. РАМН М.М. Гаппаров, заместитель генерального директора Российского кардиологического научно-производственного комплекса, член-корр. РАМН В.В. Кухарчук, профессор Р.И. Стрюк, профессор Е.В. Акимова и др.

На пленарных заседаниях были заслушаны 38 докладов. Конференция была открыта выступлением директора НИИ медицинских проблем Крайнего Севера (МПКС) РАМН, член-корр. РАМН А.А. Буганова (г. Надым) «Здоровье на Крайнем Севере: взгляд на проблему», в котором была дана комплексная оценка медико-демографической ситуации, освещены наиболее актуальные для Севера и северян проблемы в отношении здоровья и факторов риска (ФР), указаны возможные пути коррекции сложившейся ситуации. В основе разработки профилактических программ в экологически нестабильных регионах должен быть подход, направленный на снижение негативного влияния как экзогенных, так и эндогенных факторов. Усилия в решении вопросов профилактики должны быть сконцентрированы на изменении техногенных воздействий на экосистемы, влияющие на состояние здоровья человека на Крайнем Севере.

Обсуждались вопросы эпидемиологии и профилактики хронических инфекционных заболеваний, в т.ч. артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), болезней органов дыхания, психогенных расстройств, рассматривались механизмы адаптации к условиям Крайнего Севера.

Эпидемиологические особенности формирования АГ на Крайнем Севере рассмотрела в своем сообщении Н.В. Омельченко (г. Надым). В докладе «Питание на Крайнем Севере: проблемы и пути решения» Е.В. Агбалян (г. Надым) показала характер питания коренных и пришлых жителей циркумполярного региона в зависимости от различных факторов, указав

возможные подходы к коррекции этой важнейшей составляющей здоровья.

Сообщение «Эпидемиология факторов риска ИБС в открытой популяции Тюмени», представленное Е.В. Акимовой (г. Тюмень), содержало результаты семилетнего проспективного наблюдения когорты из числа трудоспособного населения, в которой была исследована информированность об основных факторах сердечно-сосудистого риска, их распространенности и прогнозе путем расчета относительного риска смертности. Об особенностях АГ у водителей автотранспорта на Крайнем Севере сообщил в своем выступлении А.И. Попов (г. Надым). Влиянию антигипертензивных препаратов на эндотелиальную функцию у лиц с АГ на Крайнем Севере был посвящен доклад Т.К. Ермаковой (г. Надым), в котором нашли отражение особенности собственно эндотелиальной функции у северян по сравнению с жителями других регионов.

В сообщении «Психологический статус населения Крайнего Севера» В.А. Лобовой (г. Надым) был дан углубленный анализ психоэмоциональной составляющей здоровья коренных и пришлых северян, обоснована необходимость учета данного фактора при оценке и коррекции уровня здоровья у жителей высоких широт.

Состоянию иммунной системы у жителей Крайнего Севера посвятила свой доклад Ю.В. Романова (г. Надым), а оценку показателей иммунной системы пришлого населения Ямальского региона с различным уровнем адаптации представила Н.В. Голубева (г. Надым).

Член-корр. РАМН В.В. Кухарчук (г. Москва) в своем докладе изложил основные положения современной липидологии, подчеркнув важность своевременной профилактики атеросклероза и других сердечно-сосудистых осложнений и указав наиболее эффективные методы диагностики, профилактики и коррекции нарушений липидного обмена, доступные в настоящее время практическому врачу.

В докладе «Проспективная оценка распространенности вариантов метаболического синдрома (МС) среди населения Крайнего Севера» Е.В. Свайкина (г. Надым) представлена динамика распространения отдельных компонентов МС среди выборки северян. Клинические характеристики МС на Крайнем Севере были даны С.И. Мамедовой (г. Надым), а риск нарушенной гликемии натощак и сахарного диабета 2 типа у пришлого населения Крайнего Севера с компонентами МС показала в своем докладе Л.П. Лобанова (г. Надым).

Интересное сообщение на тему «Влияние микроэлементного статуса (микроэлементозов) на отдельные звенья патогенеза АГ» сделала Е.Н. Леханова (г. Надым). Об особенностях микроэлементного ста-

туса жителей Ямальского региона доложила Е.А. Бахтина, а доклад на тему «Окружающая среда и динамика техногенных процессов» был представлен Л.И. Кирилюк (г. Надым).

О новых технологиях лечения больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, разработанных в НИИ МПКС РАМН, сообщил А.А. Лобанов.

Об организации работы органов здравоохранения сельского района по развитию профилактической деятельности в рамках национального проекта «Здоровье» доложила в своем выступлении Ф.Н. Корнева (г. Сургут).

Доклад на тему: «Эффективность лечения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных с нарушением в аффективной сфере на Крайнем Севере» представила Ю.Г. Ахмедова (г. Надым).

Серия докладов была посвящена проблемам здоровья детей и подростков, проживающих в экстремальных условиях Крайнего Севера. Вопросам оценки, прогнозирования и коррекции факторов, формирующих здоровье детей Крайнего Севера, посвятил свой доклад С.А. Токарев (г. Надым), в котором показана высокая распространенность различных факторов неинфекционного риска у детей-северян, а также оценен вклад северного стажа в формирование здоровья. С сообщением «Патология щитовидной железы у подростков на Крайнем Севере (по результатам проспективного исследования)» выступила Е.Ф. Тесля (г. Надым). Особенности иммунного статуса детей среднего школьного возраста Крайнего Севера нашли отражение в выступлении Н.С. Половодова (г. Надым). О.Л. Нифонтова (г. Сургут) показала в своем сообщении состояние ряда гемодинамических параметров у сельских школьников-северян. Доклад на тему «Оценка здоровья школьников северян в зависимости от сложности и типа обучающего процесса» представил Н.Н. Шим (г. Надым). В сообщении «Характеристика когнитивных нарушений у первоклассников на Крайнем Севере» Т.Я. Шипулина (г. Надым) дала оценку структуре и распространенности когнитивных нарушений у детей-северян из числа коренного и пришлого населения. Г.Г. Романова (г. Надым) охарактеризовала особенности аффективной сферы у детей в более старшем возрасте. Эффективность реабилитации детей, старших дошкольников, с психосоматическими расстройствами в условиях дошкольного образовательного учреждения региона Крайнего Севера была представлена в докладе Т.В. Мальцевой (г. Надым). Информация об обеспеченности йодом детского населения северного региона нашла отражение в сообщении Т.Я. Корчина (г. Сургут).

В рамках конференции состоялся конкурс молодых ученых, в котором приняли участие ученые и врачи в возрасте до 35 лет. Конкурсная комиссия, в которую вошли авторитетные ученые и специалисты в области полярной медицины, присудила первое место

младшему научному сотруднику Лаборатории инструментальных исследований НИИ МПКС РАМН Екатерине Лысиковой за работу «Взаимосвязь произвольного внимания с функцией эндотелия у больных АГ на Крайнем Севере». Второе место заняла младший научный сотрудник Лаборатории подростковой патологии Института Милана Хатункина с докладом, посвященным проблемам желудочно-кишечных заболеваний у детей Крайнего Севера. Третье место присудили сотруднику Лаборатории психосоциологии ГУ НИИ МПКС РАМН Денису Долгову.

Материалы конференции представляют значительный интерес для ученых и представителей практического здравоохранения. Заслушав и обсудив доклады и выступления участников, научно-практическая конференция отметила большую работу, проведенную научно-исследовательскими учреждениями РАМН, Минздравсоцразвития РФ, медицинскими учебными заведениями и учреждениями практического здравоохранения по совершенствованию системы профилактических мероприятий в отношении хронических неинфекционных заболеваний с учетом региональных особенностей.

По итогам работы конференции была принята резолюция, в которой подчеркнута актуальность вопросов профилактической медицины в циркумполярных регионах. Участники конференции считают, что научные организации и органы практического здравоохранения, работающие в регионах Крайнего Севера, должны направить усилия на решение следующих проблем: проведение научных исследований по раннему выявлению наиболее распространенных заболеваний и усилению профилактической составляющей в этом направлении; комплексную оценку медико-социального и культурного статуса коренного (малочисленного) населения в зависимости от среды обитания и традиций; изучение экологически обусловленной патологии, адаптационно-компенсаторных механизмов и процессов реабилитации; разработку и совершенствование технологий для диагностики и лечения наиболее социально-значимых заболеваний; изучение молекулярно-генетических механизмов функционирования организма и формирование патологических процессов в условиях высоких широт; разработку путей повышения уровня здоровья детей-северян; развитие методологической и информационной базы социально-гигиенического мониторинга и оценки степени риска для здоровья человека на Крайнем Севере; разработка системы мер социальной, медико-экологической и санитарно-эпидемиологической защиты жителей высоких широт.

Участники IV Российской научно-практической конференции считают целесообразным провести V конференцию по вопросам профилактической медицины в г. Надыме на базе НИИ МПКС РАМН в сентябре 2009г.

Кандидат медицинских наук С.А. Токарев
г. Надым

Поступила 25/09-2006
Принята к печати 11/10-2006

Первый Национальный Конгресс терапевтов (Москва, 1-3 ноября 2006г)

С 1 по 3 ноября 2006г в Москве в здании Мэрии Москвы состоялся Первый Конгресс терапевтов России. Конгресс был организован Министерством здравоохранения и социального развития РФ, Российским научно-медицинским обществом терапевтов, Российским государственным медицинским университетом.

В состав Оргкомитета Конгресса вошли 50 терапевтов, кардиологов и врачей других специальностей, а также приглашенные известные ученые-медики. Они определили тематику и сформировали программу Конгресса с учетом наметившихся позитивных тенденций в российской медицинской науке и практическом здравоохранении.

Конгресс проходил под девизом: «Новый курс; консолидация усилий по охране здоровья нации».

В работе Конгресса приняли участие больше 4 тыс. ученых, организаторов здравоохранения, практических врачей-терапевтов, а также представителей более узких специальностей, выступающих единым фронтом в борьбе за охрану здоровья нации. Совместными усилиями специалистов, ученых и практиков в различных областях медицины были представлены доклады, в которых с разных позиций обсуждались актуальные вопросы патогенеза, диагностики и профилактики внутренних болезней. Активное участие в организации и проведении Конгресса приняли сотрудники НИИ СП им. Н.В.Склифосовского, и непосредственно отдела неотложной кардиологии.

Главная цель Конгресса состояла в том, чтобы помочь практическим врачам встретить XXI век улучшением качества лечебной помощи населению разных регионов России.

Первый день был посвящен вопросам терапии. На пленарных заседаниях выступали ведущие специалисты по вопросам современных подходов и методов в диагностике и лечении терапевтических больных. Были прочитаны лекции для практических врачей о возможности использования современных методов профилактики и лечения наиболее распространенных болезней в отдаленных от центра регионах России.

Второй день был посвящен проблемам кардиологии. Сотрудники РКНПК под руководством академика Е.И.Чазова в докладах, беседах, лекциях ознакомили широкую аудиторию врачей-кардиологов и терапевтов с новыми высокотехнологичными методами профилактики, диагностики и лечения, которые были разработаны в РКНПК и могут успешно применяться в разных регионах РФ. Особый интерес участники конференции проявили к отечественным фармацевтическим препаратам, разрешенным к использованию на территории России.

Академик РАМН, директор ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава» Р.Г.Оганов выступил с докладом на тему: «Снижение сердечно-сосудистой смертности — реальный путь улучшения демографической ситуации в России».

Третий день участники конгресса знакомились с состоянием скорой и неотложной помощи. Вниманию врачей были предложены новые возможности оказания экстренной помощи больным в процессе доставки их в специализированных санитарных машинах в стационары. Пленарное заседание под председательством Хубутия А.Ш., Голикова А.П. было посвящено совершенствованию технологического лечебно-диагностического процесса как способа повышения эффективности медицинской помощи на догоспитальном этапе.

В заключение, Российское научно-медицинское общество терапевтов положительно оценивая работу первого конгресса терапевтов, рекомендовало проводить подобные конгрессы ежегодно с участием врачей общей практики и специалистов научно-учебных медицинских центров, имеющих опыт подготовки квалифицированных специалистов.

Было высказано пожелание, чтобы в 2007г состоялся Второй Национальный Конгресс терапевтов, который развил и продолжил бы позитивные тенденции, наметившиеся в Российском здравоохранении, и продемонстрировал новые достижения в области терапии.

Академик РАМН А.П. Голиков

Поступила 21/12-2007

**ВНИМАНИЕ! ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ
КОНФЕРЕНЦИИ ИЗМЕНИЛАСЬ**

на 15 - 17 мая 2007!