ISSN2075-082X

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Альфред Сислей (1890)

Том №9 №2
2012

В номере

Обратное ремоделирование сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью

Гендерные различия эффективности гипотензивной терапии

Особенности водно-электролитного обмена у больных артериальной гипертонией

Медико-социальные аспекты приверженности лечению у больных артериальной гипертензией

Лечение больных легочной артериальной гипертензией

Практические аспекты диагностики сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с сахарным диабетом типа 1 и 2

Системные Гипертензии
Том №9, №2, 2012
System Hypertension
Том №9, №2, 2012

Главный редактор журнала
Ирина Евгеньевна Чазова – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН (Москва) /
Prof. Irina E. Chazova, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Зам. главного редактора
Сергей Анатольевич Бойцов – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Sergey A. Boytsov, MD, PhD (Moscow)
Ольга Дмитриевна Остроумова – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Olga D. Ostroumova , MD, PhD (Moscow)
Юрий Александрович Карпов – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Yury A. Karpov, MD, PhD (Moscow)

Научный редактор
Людмила Геннадьевна Ратова – канд. мед. наук (Москва) /
Ludmila G.Ratova, MD, PhD (Moscow)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-43440

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (редакция – февраль 2010 г.)

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены на сайте
www.con-med.ru

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены
с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2012 г.

объединённая редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500–38–83
E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
Э.А. Батова
Научные редакторы:
А.В. Шухова (старший научный редактор),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова
Арт-директор:
Э.А. Шадзевский

MEDIA MEDICA

«Медиа Медика»

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7(495) 926-2983
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:
Т.Л. Скоробогат
Директор по рекламе:
Н.М. Сурова
Менеджеры по рекламе:
В.С. Егорова, Т.А. Романовская,
С.Ю. Шульгина

Работа с подписчиками:
Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

Редакционная коллегия

Альберт Сарварович Галявич – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Albert S. Galjavich, MD, PhD (Moscow)

Жанна Давыдовна Кобалава – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Jeanna D. Kobalava, MD, PhD (Moscow)

Валерий Владимирович Кухарчук – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Москва) / Prof. Valery V. Kukharchuk, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Анатолий Иванович Мартынов – д-р мед. наук, проф., акад. РАМН
(Москва) / Prof. Anatoly I. Martynov, MD, PhD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Ирина Васильевна Медведева – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Тюмень) / Prof. Irina V. Medvedeva, MD, PhD, Associated
Member of Russian Academy of Medical Sciences (Tyumen)

Сергей Николаевич Наконечников – д-р мед. наук (Москва) /
Sergey N. Nakonechnikov, MD, PhD, (Moscow)

Сергей Владимирович Недогода – д-р мед. наук, проф. (Волгоград) /
Prof. Sergey B. Nedogoda , MD, PhD (Volgograd)

Давид Васильевич Небиеридзе – д-р мед. наук, проф (Москва) /
Prof. David V. Nebieridze, MD, PhD (Moscow)

Валерий Иванович Подзолков – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Valery I. Podzolkov, MD, PhD (Moscow)

Вероника Игоревна Скворцова – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Москва) / Prof. Veronika I. Skvortsova, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Новелла Михайловна Чихладзе – д-р мед. наук (Москва) /
Novella M. Chikhladze, MD, PhD (Moscow)

Светлана Анатольевна Шальнова – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Svetlana A. Shalnova, MD, PhD, (Moscow)

Марина Владимировна Шестакова (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Москва) / Prof. Marina V. Shestakova, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences, (Moscow)

Джузеппе Манчиа Giuseppe Mancia (Professor of Medicine,
Head of the Division of Internal Medicine of the University
of Milan-Bicocca at the S. Gerardo Hospital, Milan, Italy).

Салим Юсуф Salim Yusuf (Professor of Medicine, Director,
Population Health Research Institute, Hamilton, Canada)

Редакционный совет

К.А. Зыков (Москва)
Р.С. Карпов (Томск)
О.А. Кисляк (Москва)
М.В. Леонова (Москва)
А.Ю. Литвин (Москва)
Т.В. Мартынюк (Москва)
В.А. Невзорова (Владивосток)
Ю.П. Никитин (Новосибирск)
М.Ю. Огарков (Кемерово)
Е.В. Ощепкова (Москва),
Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург)
Т.А. Петричко (Хабаровск)
Ю.М. Поздняков (Жуковский)
А.Н. Рогоза (Москва)
Г.И. Симонова (Новосибирск)
Ю.М. Сиренко (Киев)
В.В. Скибицкий (Краснодар)
С.Н. Терещенко (Москва)
А.В. Туев (Пермь)
Т.В. Тюрина (Ленинградская область)
И.И. Чукаева (Москва)
С.С. Якушин (Рязань)

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ

Динамика обратного ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии со старта. Н.А.Ковалевская, Н.А.Козиолова, А.В.Бушмакина, И.М.Шатунова 5

Фиксированная комбинация β-блокатора и диуретика у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска
От имени исследователей ЛОТОС И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова 10

Лерканидипин – блокатор кальциевых каналов III поколения. А.А.Кириченко 14

Гендерные различия эффективности гипотензивной терапии: лозартан и эналаприл. Е.И.Тарловская, Д.А.Суворова, А.А.Соболев 19

Роль силденафила в лечении больных легочной артериальной гипертензией. Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова 23

Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертонии
И.В.Атюнина, Е.В.Ощепкова, А.А.Федорович, В.А.Дмитриев, О.В.Гущина, В.Н.Титов, А.Н.Рогоза 29

Медико-социальные аспекты приверженности лечению артериальной гипертензии у работников промышленных предприятий
Е.В.Индукаева, С.А.Макаров, М.Ю.Огарков, Г.В.Артамонова 34

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Метаболические и органопротективные эффекты комбинации амлодипина и аторвастатина у больных с метаболическим синдромом. Н.В.Блинова, М.А.Саидова, Е.В.Тишина, И.Е.Чазова 38

Практические аспекты диагностики сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с сахарным диабетом типа 1 и 2
М.Н.Мамедов, М.Б.Бузуртанова, М.Н.Ковригина 43

Состояние функции эндотелия у больных подагрой с артериальной гипертензией. Н.Н.Кушнаренко, А.В.Говорин, К.Е.Кушнаренко 48

ОБЗОРЫ

Особенности водно-электролитного обмена у больных артериальной гипертонией и влияние на его параметры различных классов гипотензивных препаратов. Л.Н.Самерханова, М.М.Лукьянов, В.П.Масенко, С.А.Бойцов 53

Contents

CARDIOLOGY

Dynamics of cardiac and vascular remodeling regression in patients with arterial hypertension depending on choice and management of baseline antihypertensive therapy. N.A.Kovalevskaya, N.A.Koziolova, A.V.Bushmakina, I.M.Shatunova 5

The fixed combination β-blocker and diuretic in treatment of patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk
On behalf of the working group «LOTOS» study I. Chazova, L. Ratova 10

Lercanidipine is a third-generation calcium channel blocker. A.A.Kirichenko 14

Gender differences in efficiency of hypotensive therapy: losartan against enalapril. Ye.I.Tarlovskaya, D.A.Suvorova, A.A.Sobolev 19

Role of sildenafil in the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension. T.V.Martynyuk, E.I.Chazova 23

Uric acid and endothelial function in patients with microvascular in the early stages of arterial hypertension
I.V.Atyunina, E.V.Oschepkova, A.A.Fedorovich, V.A.Dmitriev, O.V.Gushina, V.N.Titov, A.N.Rogoza 29

Medical and social aspects of adherence to arterial hypertension treatment in employees of industrial enterprises
E.V.Indukateva, S.A.Makarov, M.Yu.Ogarkov, G.V.Artamonova 34

METABOLIC DISTURBANCES

Metabolic and organoprotectiv effects of amlodipine and atorvastatin combination in patients with metabolic syndrome
N.V.Blinova, M.A.Saidova, E.V.Tishina, I.E.Chazova 38

Diagnosis of cardiovascular risk factors in subjects with types 1 and 2 diabetes mellitus: Practical aspects
M.N.Mamedov, M.B.Buzurtanova, M.N.Kovrigina 43

Endothelial function in patients with gout associated with arterial hypertension. N.N.Kushnarenko, A.V.Govorin, K.E.Kushnarenko 48

REVIEWS

Features of water and electrolyte balance in patients with essential hypertension and effects of different classes of antihypertensive drugs on water and electrolyte balance parameters. L.N.Samerkhanova, M.M.Loukianov, V.P.Masenko, S.A.Boytsov 53

Динамика обратного ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии со старта

Н.А.Ковалевская[1], Н.А.Козиолова[1], А.В.Бушмакина[1], И.М.Шатунова[1,2]
[1]ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава РФ;
[2]Поликлиника ОАО Газпром, Москва

Резюме
Цель *работы – оценка динамики регресса гипертрофии левого желудочка и сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от выбора и тактики антигипертензивной терапии со старта.*
Материал и методы. *Обследованы 67 нелеченых больных гипертонической болезнью трудоспособного возраста, имеющих поражение сердца и сосудов без ассоциированных клинических состояний. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от выбора и тактики антигипертензивной терапии. Первая группа (34 пациента) получала фиксированную комбинацию эпросартана мезилата и гидрохлортиазида со старта независимо от уровня артериального давления. Во 2-й группе (33 пациента) антигипертензивная терапия назначалась в зависимости от исходной степени повышения артериального давления: монотерапия эналаприлом и нефиксированная комбинация его с гидрохлортиазидом. Длительность терапии составила 6 мес.*
Результаты. *Достижение целевого уровня артериального давления было равнозначным в 2 группах через 4 нед и 6 мес лечения. Регресс гипертрофии левого желудочка, по данным индекса массы миокарда левого желудочка, был более выражен в 1-й группе, чем во 2-й ($p=0,025$). Обратное ремоделирование артериальной стенки было более выражено на фоне приема фиксированной комбинации со старта эпросартана мезилата и гидрохлортиазида, чем при монотерапии эналаприлом или в свободной комбинации с гидрохлортиазидом по данным динамики показателей объемной сфигмоплетизмографии, но не толщины комплекса интима–медиа сонных артерий ($p<0,05$).*
Выводы. *Степень коррекции сердечно-сосудистого ремоделирования у нелеченых больных гипертонической болезнью зависит от тактики, выбора и интенсивности антигипертензивной терапии со старта и не связана с частотой и скоростью достижения целевого уровня АД.*
Ключевые слова: *гипертоническая болезнь, выбор антигипертензивной терапии со старта, регресс сердечно-сосудистого ремоделирования.*

Dynamics of cardiac and vascular remodeling regression in patients with arterial hypertension depending on choice and management of baseline antihypertensive therapy

N.A.Kovalevskaya, N.A.Koziolova, A.V.Bushmakina, I.M.Shatunova

Summary
Objective: *to evaluate dynamics of left ventricle hypertrophy and vascular remodeling regression in patients with arterial hypertension depending on choice and management of baseline antihypertensive therapy.*
Materials and methods. *67 non-treated patients of working age with arterial hypertension, who had heart and arteries damage without associated clinical conditions. Patients were divided into 2 groups depending on choice and management of baseline antihypertensive therapy. The first group consisted of 34 patients who received the fixed combination of eprosartan mesylate 600 mg and hydrochlorthyazide 12,5 mg from baseline regardless of blood pressure level. The second group (n=34) received either enalapril as monotherapy or its different combinations with hydrochlorthyazide depending on blood pressure level. The therapy lasted 6 months.*
Results: *target blood pressure was reached equivalently in both groups after 4 weeks and after 6 months. Left ventricle hypertrophy regression according to left ventricle myocardial mass index was reliably more expressed in the first group than in the second one ($p=0,025$). Regression of arterial wall remodeling according to artery stiffness but not intima–media thickness was more evident during therapy with fixed-combined eprosartan mesylate and hydrochlorthyazide than with enalapril as monotherapy or its different combinations with hydrochlorthyazide ($p<0,05$).*
Conclusion: *in untreated patients with arterial hypertension correction rate of cardio-vascular remodeling depends on choice, management and intensity of baseline antihypertensive therapy and does not correlate with rapidity and frequency of target blood pressure achievement.*
Key words: *arterial hypertension, choice of baseline antihypertensive therapy, cardio-vascular remodeling regression.*

Сведения об авторах
Ковалевская Наталья Андреевна – заочный аспирант каф. внутренних болезней педиатрического и стомат. фак. ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава РФ. E-mail: valenta72005@yandex.ru
Козиолова Наталья Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стомат. фак. ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава РФ. E-mail: nakoziolova@mail.ru
Бушмакина Анна Владимировна – заочный аспирант каф. внутренних болезней педиатрического и стомат. фак. ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава РФ. E-mail: anna.bushmakina@mail.ru
Шатунова Ирина Михайловна – канд. мед. наук, врач высшей категории, зав. кардиологическим кабинетом поликлиники ОАО Газпром; докторант каф. внутренних болезней педиатрического и стомат. фак. ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава РФ. E-mail: shatirim@rambler.ru

Введение

Роль артериальной гипертензии (АГ) как одного из ведущих факторов риска развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, кардиальной смерти хорошо известна и не вызывает сомнений [1, 2]. Тем не менее контроль за артериальным давлением (АД) остается крайне недостаточным как в России, так и в мировом масштабе [3–5]. По данным мониторинга за эпидемиологической ситуацией по АГ в Российской Федерации, ее распространенность остается на уровне 40,8% в 2008 г., а адекватный контроль за АД – на уровне 19,1%. Статистические данные США за 2010 г. указывают, что даже достижение отметки 50% эффективного контроля АД не может затормозить темпы распространенности АГ [6].

Инертность врача в выполнении рекомендаций по АГ, составленных на основании принципов доказательной медицины, в плане достижения целевого уровня АД и адекватного выбора антигипертензивной терапии в зависимости от конкретной клинической ситуации с целью коррекции пораженных органов-мишеней и профилактики сердечно-сосудистых событий является одной из ведущих причин отсутствия контроля за АД в реальной клинической практике наряду с низкой приверженностью больных лечению [7–9].

Одной из частых ошибок врачей терапевтического профиля в выборе антигипертензивной терапии следует считать оценку исключительно уровня АД, а не определение группы сердечно-сосудистого риска [10].

Особенно опасно в плане развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий игнорирование врачами проведения исследований, определяющих наличие пораженных органов-мишеней и, соответственно, отсутствие контроля за их коррекцией.

По данным Российского регистра по АГ, в 2008 г. у 20–25% больных, страдающих гипертонической болезнью (ГБ), уже в дебюте болезни регистрируется поражение органов-мишеней. Представленные выше аргументы определяют актуальность проведенного исследования.

В работе была предпринята попытка показать различное влияние двух стратегий инициирующей антигипертензивной терапии на регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и сосудистое ремоделирование. Согласно первой стратегии комбинированная фиксированная антигипертензивная терапия со старта назначалась независимо от исходного уровня АД всем больным ГБ с поражением сердца и сосудов. Суть второй стратегии заключалась в том, что аналогичным больным при назначении антигипертензивных препаратов учитывалась только степень повышения АД, которая допускала старт лечения АГ с монотерапии.

Цель исследования – оценить динамику регресса ГЛЖ и сосудистого ремоделирования у больных ГБ трудоспособного возраста в зависимости от выбора и тактики антигипертензивной терапии со старта.

Материал и методы

Обследованы 67 больных (из них 38 женщины) ГБ трудоспособного возраста в амбулаторно-поликлинических условиях с 2-компонентным поражением органов-мишеней (сердце и сосуды), которые не получали постоянной антигипертензивной терапии. В исследование не включали пациентов с ассоциированными клиническими состояниями. Средний возраст больных составил 51,6±5,3 (из них мужчин 52,4±5,8, женщин 49,9±3,9) года. Средний стаж ГБ 6,3±2,7 года. Среднее офисное исходное систолическое АД (САД) у обследованных пациентов составило 163,5±19,7, диастолическое АД (ДАД) – 98,7±8,5, пульсовое АД – 44,1±7,6 мм рт. ст.

Оценка наличия ГЛЖ проводилась по данным эхокардиографии с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) на аппарате LOGIQ 500 (General Electric, США) в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.Devereux, N.Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, которую определяли по формуле D.Dubois (1975 г.). Критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ более 125 г/м^2 – для мужчин и более 110 г/м^2 – для женщин согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов [11].

Оценка поражения артерий определялась по данным допплеровского сканирования сонных артерий с определением максимальной толщины комплекса интимы–медиа (ТИМ) и/или наличия атеросклеротических бляшек с использованием аппарата SonoAse 8000 SE (Medison, Южная Корея), а также по результатам объемной сфигмоплетизмографии на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). При проведении объемной сфигмоплетизмографии определялись скорость распространения пульсовой волны справа и слева в каротидно-феморальном и плече-лодыжечном сегментах, сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, скорость распространения пульсовой волны аорты, скорость распространения пульсовой волны сонной артерии справа и слева, индекс аугментации, лодыжечно-плечевой индекс справа и слева.

Методом простой рандомизации больные были разделены на 2 группы в зависимости от выбора и тактики антигипертензивной терапии со старта. Первая группа больных составила 34 пациента, которые получали фиксированную комбинацию эпросартана мезилата в дозе 600 мг/сут, гидрохлортиазида – 12,5 мг/сут в один прием со старта независимо от степени повышения АД в дебюте исследования. Во 2-й группе (33 пациента) антигипертензивная терапия назначалась в зависимости от исходного уровня АД: при 1-й степени повышения АД назначалась монотерапия эналаприлом в средней дозе

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика больных по группам обследуемых (n=67)

Показатель	1-я группа (n=34)	95% ДИ	2-я группа (n=33)	95% ДИ	*p*
Мужчины, абс./%	13/38,2	32,2–44,3	16/48,5	40,7–56,3	0,756
Женщины, абс./%	21/61,8	54,5–69,1	17/51,5	44,2–58,8	0,809
Возраст, лет	53,2±5,6	51,3±54,7	50,2±7,9	47,6±52,4	0,077
Длительность АГ, лет	7,5±2,5	6,3–7,7	6,2±2,8	5,3–6,7	0,050
Курение, абс./%	11/32,4	22,7–42,1	9/27,3	17,7–37,0	0,937
Наследственность по АГ, абс./%	23/67,6	62,2–73,0	20/60,6	54,0–67,2	0,932
ИМТ, кг/м^2	28,9±4,2	26,7–29,3	29,4±4,8	27,6–30,4	0,651
САД исходное офисное, мм рт. ст.	162,5±18,9	156,0–168,1	168,8±20,2	161,2–174,8	0,192
ДАД исходное офисное, мм рт. ст.	99,5±8,1	96,3–101,7	97,4±9,0	93,9–100,1	0,319
PP, мм рт. ст.	46,3±8,3	43,3–48,7	43,2±6,9	41,0–45,0	0,958
ОХС, ммоль/л	6,2±1,9	5,7–6,3	6,4±1,7	5,7–6,3	0,652
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,5±1,8	4,7–5,3	5,8±2,1	4,3–5,7	0,532
ИММЛЖ исходно, г/м^2	134,2±24,6	125,9–142,1	130,4±25,3	121,5–138,5	0,535
ТИМ исходно, мм	1,06±0,19	1,00–1,12	1,01±0,16	0,96–1,06	0,249
PWV исходно, мм/с	13,1±2,8	12,3–13,7	13,8±3,2	12,0–14,0	0,344

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; PP – пульсовое АД; PWV – максимальная скорость пульсовой волны в каротидно-феморальном сегменте.

Таблица 2. Динамика показателей сосудистого ремоделирования по данным объемной сфигмоплетизмографии на фоне антигипертензивной терапии по группам обследуемых (n=67)

Показатель	1-я группа (n=34)	95% ДИ	2-я группа (n=33)	95% ДИ	*p*
PWV1, Δ%	27,6±8,6	27,3–29,7	22,5±8,9	19,3–24,7	0,020
PWV2, Δ%	29,8±9,2	26,0–32,0	23,4±8,1	20,3–25,7	0,004
R-PWV, Δ%	33,5±13,7	26,0–32,0	23,4±8,1	20,3–25,7	0,004
L-PWV, Δ%	30,6±15,0	25,0–35,0	20,1±12,4	15,9–24,1	0,003
PWV аорты, Δ%	33,1±15,6	28,0–38,0	21,8±13,2	16,6–25,4	0,002
CAVI1, Δ%	24,0±11,2	20,3–27,7	14,8±8,5	11,3–16,7	<0,001
C-PWV, Δ%	22,1±7,6	19,7–24,4	20,7±8,0	17,3–22,7	0,465
B-PWV, Δ%	21,5±8,4	18,3–23,7	20,9±7,1	17,6–22,4	0,754
R-AI, Δ%	9,1±2,2	8,3–9,7	8,9±2,4	7,3–8,7	0,723
C-AI, Δ%	9,8±3,2	8,0–10,0	8,5±2,9	7,3–8,7	0,086

Примечание. PWV1 и PWV2 – скорость распространения пульсовой волны справа и слева в каротидно-феморальном сегменте; R-PWV и L-PWV – скорость распространения пульсовой волны справа и слева в плече-лодыжечном сегменте; CAVI1 – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс; PWV аорты – скорость распространения пульсовой волны в аорте; C-PWV и B-PWV – скорость распространения пульсовой волны в сонной артерии справа и слева; R-AI – индекс аугментации как показатель плечевой плетизмограммы; C-AI – индекс аугментации как показатель сфигмограммы сонной артерии; R-ABI и L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева.

18,6±3,7 мг, при 2 и 3-й степени повышения АД – нефиксированная комбинация эналаприла в средней дозе 23,4±4,1 мг и гидрохлортиазида – в средней дозе 18,8±2,25 мг в сутки. При недостижении целевого уровня АД через 4 нед в 2 группах к исходной антигипертензивной терапии добавляли амлодипин. Длительность наблюдения и терапии составила 6 мес.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Statistica 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD) и 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах и 95% ДИ. Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности была отвергнута. Для статистического анализа использовали непараметрические методы при ненормальном распределении данных, при нормальном распределении – параметрические методы. При $p<0,05$ различия считали статистически достоверными.

Результаты: клинико-анамнестическая характеристика больных по группам представлена в табл. 1.

При включении больных в исследование достоверных различий между группами по возрасту, полу, исходному уровню САД, ДАД и пульсового АД, показателям, определяющим ГЛЖ и поражение артерий, не было выявлено. А также группы не отличались по сердечно-сосудистому риску, сопутствующей патологии и терапии.

В ходе 6-месячной терапии снижение офисного САД у больных ГБ трудоспособного возраста в 1-й группе составило 23,0±4,6% (95% ДИ 21,7–24,3), во 2-й – 21,2±5,9% (95% ДИ 19,3–22,7; *p*=0,168), ДАД – 7,6±2,8% (95% ДИ 6,3–7,7) и 6,9±2,3% (95% ДИ 5,3–6,7) соответственно (*p*=0,268). В 1-й группе пульсовое АД уменьшилось на 21,1±6,6% (95% ДИ 19,0–23,0), во 2-й группе – на 23,4±7,2% (95% ДИ 20,6–25,4; *p*=0,177).

В 1-й группе через 4 нед лечения целевого уровня САД достигли 70,6% (95% ДИ 65,4–75,8) больных, во 2-й группе – 66,7% (95% ДИ 60,5–73,0; *p*=0,861); ДАД – 55,9% (95% ДИ 47,2–64,6) и 51,5% (95% ДИ 44,2–58,8) больных соответственно (*p*=0,844). В конце периода наблюдения целевого уровня САД достигли 88,2% (95% ДИ 86,5–89,9) 1-й группы и 84,8% (95% ДИ 80,8–88,8) 2-й группы (*p*=0,944); ДАД – 79,4% (95% ДИ 76,0–82,8), во 2-й группе 75,8% (95% ДИ 70,5–81,1) больных (*p*=0,954). Во 2-й группе монотерапию эналаприлом на старте получали 33,3% (95% ДИ 24,9–41,7) больных, в конце исследования – только 12,1% (95% ДИ 2,8–21,4) пациентов (*p*=0,177). Три антигипертензивных препарата в конце исследования в 1-й группе принимали 23,5% (95% ДИ 10,1–36,9), во 2-й группе – 30,3% (95% ДИ 21,3–39,3) больных (*p*=0,834).

На фоне терапии ММЛЖ уменьшилась в 2 группах без достоверных различий между ними: на 23,6±8,7% (95% ДИ 20,3–25,7) в 1-й группе и на 19,0±7,7% (95% ДИ 16,6–21,4) во 2-й группе (*p*=0,098). ИММЛЖ достоверно снижался в 2 группах, более выраженно в 1-й группе: на 11,2±3,4% (95%ДИ 10,0–12,0) и 9,4±3,0% (95% ДИ 8,0–10,0) соответственно (*p*=0,025).

Снижение максимального показателя ТИМ сонной артерии в 1-й группе составило 11,1±3,4% (95% ДИ 10,0–12,0), во 2-й группе – 10,8±2,9% (95% ДИ 9,3–10,7) без достоверных различий между группами (*p*=0,699).

Динамика показателей объемной сфигмоплетизмографии в группах обследуемых на фоне лечения представлена в табл. 2.

Выявлены достоверные различия между группами по динамике PWV1 и 2, R-PWV и L-PWV, PWV аорты, CAVI1 на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения. После лечения в 2 группах отмечено достоверное снижение показателя C-PWV и B-PWV без достоверных различий между ними. При сравнении динамики средних значений R-AI и C-AI между группами не было выявлено также достоверных различий. Ни один больной не выбыл из исследования. Побочных эффектов, потребовавших прерывания лечения, в группах не было отмечено. Во 2-й группе у 12,1% больных при назначении комбинированной терапии со старта были отмечены эпизоды головокружения, связанные с избыточным снижением САД, что потребовало уменьшения дозы эналаприла.

Выводы

Регресс ГЛЖ и процесс обратного ремоделирования артериальной стенки у нелеченых больных ГБ трудоспособного возраста не зависел от частоты достижения целевого уровня АД, а был связан с выбором и тактикой антигипертензивной терапии со старта. Назначение комбинированной фиксированной антигипертензивной терапии (эпросартана мезилат 600 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг) со старта независимо от исходного уровня АД обеспечило более выраженный кардио- и вазопротективный эффекты в сравнении с тактикой назначения монотерапии эналаприлом или в нефиксированной комбина-

ции с гидрохлортиазидом в зависимости от степени повышения АД в дебюте при отсутствии достоверных различий переносимости лечения между группами.

Обсуждение

Различие в назначении антигипертензивной терапии со старта в группах: монотерапия или нефиксированная комбинация антигипертензивных препаратов в сравнении с фиксированной комбинированной терапией больным ГБ не привели в представленном исследовании к достоверной разнице частоты достижения целевого уровня АД как через 4 нед, так и через 6 мес. Аналогичные данные были получены в исследовании K.Ueng и соавт., в котором назначение комбинированного лечения амлодипином с беназеприлом со старта в сравнении с монотерапией амлодипином течение 8 нед не показало достоверных различий в контроле уровня АД: (56,0% против 40,2%; p=0,32) [12]. В ряде других исследований были показаны противоположные результаты [13, 14]. В исследовании J.Pool и соавт. комбинация валсартана и гидрохлортиазида со старта независимо от исходного уровня САД в сравнении с монотерапией каждым препаратом, представленным в комбинации, приводила к достоверно более частому достижению целевого уровня АД.

В ряде исследований была представлена взаимосвязь контроля АД и коррекции ГЛЖ и/или изменений состояния артерий у больных ГБ [15]. В нашем исследовании такой закономерности не было получено. Можно предположить, что регресс поражения сердца и сосудов при ГБ зависит не только от частоты достижения целевого уровня АД, но и от скорости его достижения. Например, в известном исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) было найдено, что достижение целевого уровня АД в течение 6 мес, а не через 4 нед, приводило как к увеличению риска развития общей смертности, фатальных и нефатальных инсультов, так и к развитию терминальной стадии поражения органов-мишеней [16, 17]. Тем не менее в нашем исследовании динамика ИММЛЖ, ТИМ сонных артерий, жесткости и растяжимости артериальной стенки была связана с тактикой и выбором антигипертензивной терапии со старта и не зависела от частоты и скорости достижения целевого уровня АД.

Предполагается, что различный органопротективный эффект может быть связан с различной тактикой антигипертензивной терапии со старта: монотерапия или комбинированная терапия. У 33,3% больных во 2-й группе в исследовании лечение ГБ было начато с монотерапии. В литературе представлены данные о том, что применение со старта комбинированной антигипертензивной терапии обеспечивает больший органопротективный эффект, чем инициация лечения с одного препарата. Так, в исследовании R.Asmar и соавт. было показано, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с тиазидовым диуретиком как 1-й линии терапии обеспечивало больший регресс ИММЛЖ в течение 52 нед, чем применение монотерапии эналаприлом [18]. В исследовании J.Neutel и соавт. комбинация амлодипина и беназеприла была более эффективна в течение 22 нед, чем монотерапия амлодипином, в плане уменьшения ГЛЖ и жесткости артериальной стенки [19]. Сравнение четырех режимов монотерапии антагонистами кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в малых и больших дозах с низкодозовой комбинацией этих групп препаратов показало значительное преимущество комбинированной антигипертензивной терапии уже через 6 нед лечения в снижении индекса артериальной жесткости (p<0,001) [20].

Более выраженное обратное ремоделирование сердечно-сосудистой системы в 1-й группе в исследовании могло быть также связано с использованием со старта фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов – эпросартана и гидрохлортиазида в сравнении с терапией 2-й группы, в которой применялась свободная комбинация ИАПФ и тиазидового диуретика. Известно, что использование фиксированных комбинаций обеспечивает более высокую приверженность больных лечению, исключая пропуски приема одного из препаратов [21]. Более того, есть данные о том, что регресс поражения органов-мишеней и снижение сердечно-сосудистого риска более выраженны при назначении фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов [22, 23]. Различное влияние терапии, основанной на БРА или ИАПФ, на регресс ГЛЖ и ремоделирования артериальной стенки – один из самых дискуссионных вопросов.

В одном из последних метаанализов было подтверждено, что влияние антигипертензивных препаратов на структурную перестройку левого желудочка зависит от выбора класса антигипертензивных препаратов [24]. β-Адреноблокаторы показали наименьшее влияние на ГЛЖ, максимальный регресс обеспечивали БРА, в том числе в сравнении с ИАПФ – 12,5% (p<0,01).

При прямом сравнении БРА и ИАПФ в исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End Point Trial) были получены данные о том, что телмисартан реализует больший эффект влияния на регресс ГЛЖ, чем рамиприл у больных высокого сердечно-сосудистого риска, но эти результаты представлены лишь как «тенденция» без достоверных различий (отношение шансов 0,92; 95% ДИ 0,83–1,01; p=0,07) [25].

Влияние антигипертензивных препаратов на состояние сосудистой стенки у больных ГБ также различно. Минимальное влияние на сосудистое ремоделирование было выявлено при назначении β-адреноблокаторов, другие классы оказывали равнозначный эффект [26].

Различие кардио- и вазопротективных свойств эпросартана и эналаприла, подтвержденное в исследовании, вероятно, определяется и особыми фармакологическими свойствами каждого из препаратов. Известно, что прием эналаприла может быть связан с избыточным снижением АД, вызывать симптомы, характерные при развитии артериальной гипотензии. Так, при назначении эналаприла в дозе от 5 до 20 мг, особенно пожилым больным ГБ, был получен выраженный эффект первой дозы со снижением САД в вертикальном положении более чем на 15 мм рт. ст., ДАД – более чем на 12 мм рт. ст. [27]. В работе J.Amerena и соавт. было найдено, что прием эналаприла более чем в 3 раза чаще вызывал эпизоды артериальной гипотензии, чем телмисартана, в сопоставимых дозах [28]. По данным ряда последних исследований, снижение ДАД даже до 70 мм рт. ст. в сравнении с уровнем 80–85 мм рт. ст. увеличивало риск развития ишемической болезни сердца [29]. Аналогичный феномен J-curve выявлен и в отношении САД, снижение которого ниже 130 мм рт. ст. ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых событий [30].

На фоне приема эпросартана в отличие от эналаприла и других АРА исключается избыточное снижения АД за счет его обратимого связывания с ангиотензиновыми рецепторами, что предупреждает развитие эпизодов артериальной гипотензии и связанных с ними ишемических событий [31]. Эпросартан обладает умеренным симпатолитическим эффектом, снижая уровень катехоламиновой активности, что обеспечивает дополнительный органопротективный эффект [32].

Литература

1. Erbel R, Lehmann N, Möhlenkamp S et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinz nixdorf recall study. Hypertension 2012; 59 (1): 44–53.

2. Rolande DM, Fantini JP, Cardinalli NA et al. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension. Arq Bras Cardiol 2011. pii: S0066-782X2011005000123.

3. Oganov RG, Pogosova GN, Koltunov IE et al. Hypertensives in Russia are interested in a healthier lifestyle: results of the RELIF multicenter study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18 (2): 224–32.

4. Yoon SS, Ostchega Y, Louis T. Recent trends in the prevalence of high blood pressure and its treatment and control 1999–2008. NCHS Data Brief 2010; (48): 1–8.

5. Prugger C, Keil U, Wellmann J et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. J Hypertens 2011; 29 (8): 1641–8.
6. Egan BM, Zhao, Neal Axon R et al. US Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension 1988–2008. JAMA 2010; 303: 2043–50.
7. Gil-GuillOn V, Orozco-Beltr3n D, Márquez-Contreras E et al. Is there a predictive profile for clinical inertia in hypertensive patients? An observational, cross-sectional, multicenter study. Drugs Aging 2011; 28 (12): 981–92.
8. Hoepfner C, Franco SC. Therapeutic inertia and control of high blood pressure in primary health care units. Arq Bras Cardiol 2010; 95 (2): 223–8.
9. Sur G, Sur M, Kudor-Szabadi L, Sur L. Difficulties in achieving arterial hypertension control. Maedica (Buchar) 2011; 6 (2): 114–9.
10. Israili ZH, Hern3ndez-Hern3ndez R, Valasco M. The future of antihypertensive treatment. Am J Ther 2007; 14 (2): 121–34.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National heart, lung, and blood institute; National high blood pressure education program coordinating committee. 7th report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003; 42: 206–1252.
12. Ueng KC, Lin LC, Voon WC et al. An eight-week, multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and tolerability of fixed-dose amlodipine/benazepril combination in comparison with amlodipine as first-line therapy in Chinese patients with mild to moderate hypertension. Blood Press 2008; 1: 24–31.
13. Pool JL, Glazer R, Crikelair N et al. The role of baseline blood pressure in guiding treatment choice: a secondary analysis of the use of valsartan/hydrochlorothiazide as initial therapy in hypertensive adults in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Drug Investig 2009; 29 (12): 791–802.
14. Philipp T, Glazer RD, Wernsing M et al. Initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with monotherapy in the treatment of hypertension. J Am Soc Hypertens 2011.
15. Miller AB, Reichek N, St. John Sutton M et al. Importance of blood pressure control in left ventricular mass regression. J Am Soc Hypertens 2010; 4 (6): 302–10.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 19: 2022–31.
17. Zidek W. Preventing end-organ damage in hypertension. What is the significance of the VALUE Study for general practice? MMW Fortschr Med 2004; 8: 27–8.
18. Asmar R, Garcia-Puig J, Gosse P et al. Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: efficacy of first-line combination perindopril/indapamide therapy. Vasc Health Risk Manag 2007; 3 (4): 371–80.
19. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Effect of antihypertensive monotherapy and combination therapy on arterial distensibility and left ventricular mass. Am J Hypertens 2004; 17 (1): 37–42.
20. Andreadis EA, Sfakianakis ME, Tsourous GI et al. Differential impact of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on arterial stiffness. Int Angiol 2010; 29 (3): 266–72.
21. Chrysant SG. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals. Clin Drug Investig 2008; 28 (11): 713–34.
22. Smith DH Fixed-dose combination antihypertensives and reduction in target organ damage: are they all the same? Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7 (6): 413–22.
23. Mourad JJ, Le Jeune S, Pirollo A et al. Combinations of inhibitors of the renin-angiotensin system with calcium channel blockers for the treatment of hypertension: focus on perindopril/amlodipine. Curr Med Res Opin 2010; 26 (9): 2263–76.
24. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. Hypertension 2009; 54 (5): 1084–91.
25. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G et al. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. Circulation 2009; 120: 1380–9.
26. Schiffrin EL. Vascular changes in hypertension in response to drug treatment: effects of angiotensin receptor blockers. Can J Cardiol 2002; 18 (Suppl. A): 15A–18A.
27. Slavachevsky I, Rachmani R, Levi Z et al. Effect of enalapril and nifedipine on orthostatic hypotension in older hypertensive patients. J Am Geriatr Soc 2000; 48 (7): 807–10.
28. Amerena J, Pappas S, Ouellet JP et al. ABPM comparison of the anti-hypertensive profiles of telmisartan and enalapril in patients with mild-to-moderate essential hypertension. J Int Med Res 2002; 30 (6): 543–52.
29. Park CG, Lee JY. The significance of the j-curve in hypertension and coronary artery diseases. Korean Circ J 2011; 41 (7): 349–53.
30. Chrysant SG. Current status of aggressive blood pressure control. World J Cardiol 2011; 3 (3): 65–71.
31. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36 (6): 1218–26.
32. Vase H, Lauridsen TG, Graffe CC, Pedersen EB. The effect of eprosartan on reflex sympathetic activation in sodium restricted patients with essential hypertension. J Am Soc Hypertens 2011; 5 (5): 385–94.

Фиксированная комбинация β-блокатора и диуретика у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска

От имени исследователей ЛОТОС И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ

Резюме
Цель: *оценка антигипертензивной эффективности и безопасности лечения Лодозом (фиксированная комбинация бисопролола с гидрохлоротиазидом – ГХТ – в дозе 2,5/6,25; 5/6,25 и 10/6,25 мг) у больных артериальной гипертонией (АГ) в зависимости от исходного общего риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).*
Материалы и методы. *В исследование включены 334 пациента с АГ (38% мужчин и 62% женщин). Высокий и очень высокий риск ССО был выявлен у 245 (73%) пациентов в возрасте 54,7±10,9 года с длительностью АГ 8,2±6,5 года. Исходно клиническое артериальное давление (АД) у пациентов с высоким риском составило 153,1±10,5/92,7±8,2 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 77,4±8,3 уд/мин. Низкий и средний риск ССО был выявлен у 89 (27%) пациентов в возрасте 48,2±10,7 года с длительностью АГ 6,0±4,9 года. Исходно клиническое АД у пациентов с низким и средним риском составило 151,5±11,3/91,9±8,9 мм рт.ст., ЧСС 75,2±6,8 уд/мин.*
Результаты. *За 8 нед лечения фиксированной комбинацией бисопролола с ГХТ в группе пациентов с высоким и очень высоким риском ССО клиническое АД снизилось на -26,3±11,0/-15,1±8,9 мм рт. ст. (p<0,0001); ЧСС на –12,6±7,7 уд/мин (p<0,0001). Целевого уровня АД достигли 90% пациентов. В группе пациентов с низким и средним риском ССО наблюдалось сопоставимое снижение клинического АД на -25,5±12,0/-13,7±9,4 мм рт. ст. (p<0,0001); ЧСС на -10,9±6,9 уд/мин (p<0,0001). Целевого уровня АД достигли 93% пациентов. В обеих группах достоверно уменьшилась величина общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Снижение величины глюкозы и триглицеридов в крови наблюдалось только у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО. Переносимость лечения была хорошей.*
Заключение. *Лечение фиксированной комбинацией бисопролола с ГХТ приводит к достоверному снижению АД с достижением его целевого уровня у 90–93% больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО и характеризуется хорошей переносимостью.*
Ключевые слова: *фиксированная комбинация, бисопролол, гидрохлоротиазид, артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск.*

The fixed combination β-blocker and diuretic in treatment of patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk
On behalf of the working group LOTOS study I.E.Chazova, L.G.Ratova

Resume
Aim: *to evaluate efficacy and tolerance of the therapy by fixed combination bisoprolol and hydrochlorothiazide (Lodoz in dose of 2,5/6,25; 5/6,25 and 10/6,25 mg) in patients with arterial hypertension (AH) , taking into account initial total risk of cardiovascular (CV) risk.*
Material and methods. *The study included 334 AH patients (38% males and 62% females). High and very high CV risk had 245 (73%) patients (mean age 54,7±10,9 years, AH duration 8,2±6,5 years). Initially clinical blood pressure (BP) level at these patients was 153,1±10,5/92,7±8,2 mm Hg, heart rate (HR) 77,4±8,3 bpm. The low and average CV risk had 89 (27%) patients (mean age 48,2±10,7 years, AH duration 6,0±4,9 years). Initially BP clin. level at patients with low and average CV risk was 151,5±113/91,9±8,9 mm Hg, HR 75,2±6,8 bpm.*
Results. *After 8 weeks of fixed combination bisoprolol and hydrochlorothiazide treatment in AH patients with high and very high CV risk clinical BP was reduced by -26,3±11,0/-15,1±8,9 mm Hg (p<0,0001), HR by -12,6±7,7 bpm (p<0,0001). Target BP level was achieved in 90% patients. In group of patients with low and average CV risk comparable decrease the BP clin. was -25,5±12,0/-13,7±9,4 mm Hg (p<0,0001); HR -10,9±6,9 bpm (p<0,0001). Target level BP clin. was achieved in 93% of patients. The plasma level of total cholesterol and LDL-cholesterol significantly decreased in both groups. The plasma level of glucose and triglycerides significantly decreased only AH patients with high and very high CV risk. The safety of treatment by the fixed combination bisoprolol and hydrochlorothiazide in all doses was good.*
Conclusion. *The treatment by the fixed combination of bisoprolol and hydrochlorothiazide significantly decrease BP and achievement of its target level in 90–93% of high and very high cardiovascular risk patients with AH, and characterized by good tolerance.*
Key words: *fixed combination, bisoprolol, hydrochlorothiazide, arterial hypertension, high and very high cardiovascular risk.*

Сведения об авторах
Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, директор ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Достижение целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) является обязательным условием снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. В 1990-х годах стандартом медикаментозной терапии АГ было назначение одного антигипертензивного препарата с постепенным повышением его дозы до достижения желаемого клинического эффекта [1]. Присоединение второго и последующих антигипертензивных препаратов было возможно только при недостижении целевого уровня АД на фоне монотерапии в максимальной дозе. Эта стратегия была эффективна не более чем у 30–50% пациентов [2, 3] и часто сопровождалась дозозависимыми побочными реакциями [4]. При этом после определенного уровня дальнейшее увеличение дозы приводило к незначительному усилению антигипертензивного эффекта и резкому повышению частоты дозозависимых побочных эффектов [5], что существенно снижало качество жизни пациентов с АГ и приводило к прекращению лечения [6]. Преодолеть эти проблемы оказалось возможным с помощью применения новых препаратов с повышенной эффективностью и безопасностью в небольших дозах в составе комбинированной терапии. В последние годы предпочтение отдается фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов. Одним из возможных вариантов стартовой терапии у пациентов с АГ является низкодозовая комбинация β-адреноблокатора (БАБ) и тиазидного диуретика (ТД). Оба класса препаратов до недавнего времени были монополистами в монотерапии АГ. И БАБ, и ТД достоверно снижали заболеваемость и смертность больных в контролируемых длительных клинических исследованиях [7–9]. Опыт применения их комбинаций подтверждает аддитивное действие препаратов, безопасность и эффективность совместного применения, способность противодействовать компенсаторной активации прессорных систем, отсутствие развития ускользания антигипертензивного эффекта и возможность применения 1 раз в день [4, 10]. Однако все это относится только к низкодозовым комбинациям современных БАБ и ТД, таких как бисопролол с низкой дозой гидрохлоротиазида (ГХТ) не более 6,25 мг/сут. Высокая эффективность сочетания бисопролола с ГХТ (целевого уровня АД достигают до 84% больных) при однократном применении не зависит от возраста, пола, расы и привычки курения, а частота побочных эффектов сопоставима с плацебо. Рандомизированное двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое исследование с включением 541 пациента показало, что частота развития нежелательных явлений и метаболических сдвигов при лечении низкодозовой фиксированной комбинацией бисопролола и ГХТ сопоставима с таковой у плацебо, эналаприла и амлодипина за исключением более частого развития отеков лодыжек при применении последнего (17% против 3% при лечении Лодозом; p<0,001) [11]. В нашей стране эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинации бисопролола с ГХТ (Лодоз, Никомед) у пациентов с АГ в условиях реальной клинической практики доказана в исследовании ЛОТОС (ЛОдоз – эффективносТь фиксированной кОмбинации для Стартовой терапии АГ) с участием более 300 пациентов [12].

Целью настоящего субанализа исследования ЛОТОС была оценка антигипертензивной эффективности и безопасности лечения Лодозом (фиксированная комбинация бисопролола с ГХТ в дозе 2,5/6,25; 5/6,25 и 10/6,25 мг) у больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО по сравнению с пациентами с низким и средним риском ССО.

Материалы и методы

В исследование включены 343 пациента, 334 из которых полностью соответствовали условиям протокола (38% мужчин и 62% женщин). Средний возраст составил 53±11 года (25–83 года), длительность АГ 8±6 лет. Исходно клиническое АД составило 152,7±10,8/92,5±8,4 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 76,8±8,0 уд/мин. Ранее принимали антигипертензивные препараты 76% пациентов. 1-я степень тяжести АГ была у 56%, 2-я – у 44% больных. Курят 17,7% пациентов, курили ранее 11,4%. Факторы риска были у 93% пациентов, поражение органов-мишеней – у 51% и ассоциированные клинические состояния – у 15% пациентов. Высокий и очень высокий риск ССО был выявлен у 245 (73%), низкий и средний риск ССО – у 89 (27%) пациентов. Пациенты с высоким риском по сравнению с больными с низким и средним риском ССО были старше (54,7±10,9 года против 48,2±10,7 года; p<0,001), имели большую длительность АГ (8,2±6,5 года против 6,0±4,9 года; p<0,01) и большее число факторов риска (2,8±1,2 против 1,5±0,6; p<0,001), поражение органов-мишеней или ассоциированные клинические состояния. Величина АД в обеих группах была сопоставимой, однако у пациентов с высоким риском ССО отмечена большая ЧСС (77,4±8,3 против 75,2±6,8 мм рт. ст.; p=0,02). У пациентов с высоким риском ССО чаще встречались метаболические нарушения – у них был больше индекс массы тела (29,1±4,1 кг/м^2 против 27,8±3,0 кг/м^2; p<0,001), чаще встречалось абдоминальное ожирение (55% против 31%; p<0,001), наблюдались более высокие значения креатинина (83,2±15,6 мкмоль/л против 77,1±11,9 мкмоль/л; p<0,01), глюкозы (5,1±0,8 мкмоль/л против 4,8±0,6 ммоль/л; p<0,001), общего холестерина – ХС (5,6±1,1 мкмоль/л против 4,9±0,9 ммоль/л; p<0,001), ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП (3,6±1,0 мкмоль/л против 3,1±0,9 ммоль/л; p<0,001) и триглицеридов – ТГ (1,7±0,8 мкмоль/л против 1,3±0,8 ммоль/л; p<0,001) в плазме крови.

Рис. 1. Динамика АД и ЧСС у пациентов с АГ и высоким риском ССО в исследовании ЛОТОС (n=245).

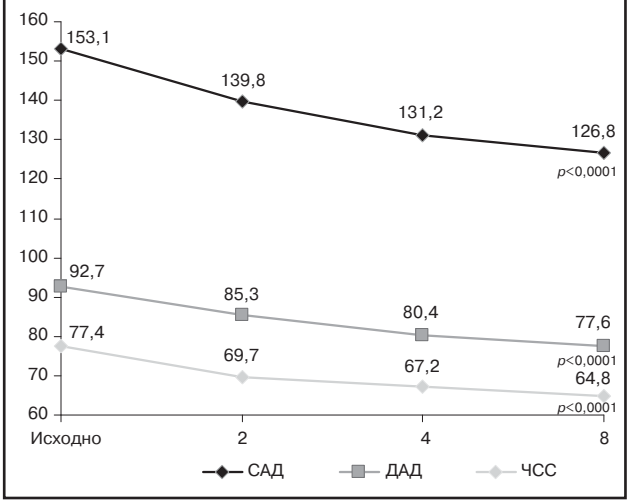


Рис. 2. Динамика АД и ЧСС у пациентов с АГ и низким и средним риском ССО в исследовании ЛОТОС (n=89)

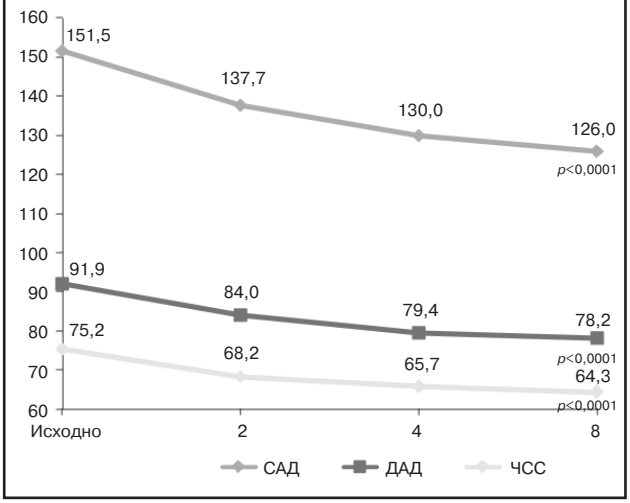
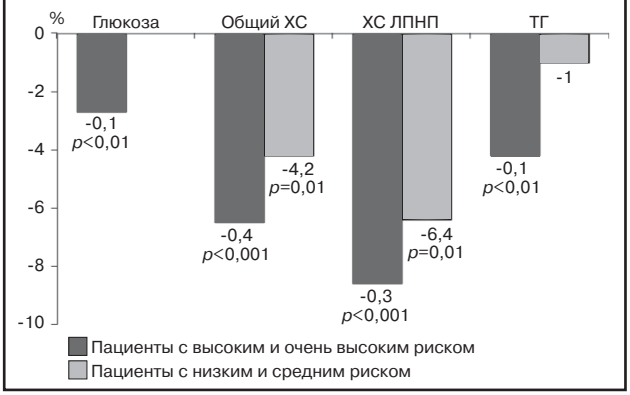


Рис. 3. Динамика метаболических показателей у пациентов с АГ в зависимости от исходного риска ССО в исследовании ЛОТОС.



По дизайну исследование являлось многоцентровым, открытым, несравнительным, контролируемым, последовательным, проспективным. Продолжительность наблюдения пациентов составила 8–10 нед для каждого больного. Через 3–7 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии пациентам, соответствующим критериям включения и не имеющим критериев исключения, начинали лечение Лодозом в дозе 2,5/6,25 мг/сут однократно утром. Если пациент на момент включения не принимал регулярно антигипертензивные препараты, то ему сразу начинали лечение Лодозом в дозе 2,5/6,25 мг/сут. Через 2 нед при недостижении целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) [2] пациенты переводились на прием Лодоза в дозе 5/6,25 мг еще на 2 нед. Если к 4-й неделе лечения пациент не достигал целевого АД, то к Лодозу в дозе 5/6,25 мг/сут добавляли бисопролол (Конкор, Никомед) 5 мг однократно утром, который принимался вместе с Лодозом, что соответствует Лодозу 10/6,25 мг/сут. Лечение продолжали еще 4 нед до полного завершения исследования.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SAS, версия 6.12, предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксону. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Результаты представлены в виде M±std.

Результаты

У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО (n=245) через 2 нед лечения фиксированной комбинацией бисопролола с ГХТ в дозе 2,5+6,25 мг/сут наблюдалось статистически достоверное снижение клинического АД с 153,1±10,5/92,7±8,2 мм рт. ст. до 139,8±12,6/85,3±9,1 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и ЧСС с 77,4±8,3 уд/мин до 69,7±7,0 уд/мин ($p<0,0001$). Пациенты, не достигшие целевого АД (62%), переведены на прием Лодоза в дозе 5+6,25 мг/сут. В результате к 4-й неделе лечения клинического АД достоверно снизилось ($p<0,0001$) и составило 131,2±11,2/80,4±7,5 мм рт. ст. и ЧСС 67,2±7,1 уд/мин. Целевого уровня АД достигли 74% пациентов, 10% пациентов переведены на Лодоз 10+6,25 мг/сут, а у 9% пациентов начата комбинированная трехкомпонентная терапия. В результате к моменту завершения исследования (8 нед лечения) у пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском на фоне лечения Лодозом удалось добиться снижения АД до 126,8±8,9/77,6±7,5 мм рт. ст. (ΔАД -26,3±11,0/-15,1±8,9 мм рт. ст.; $p<0,0001$) и ЧСС до 64,8±5,4 уд/мин (ΔЧСС -12,6±7,7 уд/мин; $p<0,0001$) – рис. 1. При этом лечение Лодозом 2,5/6,25 мг/сут получали 38%, Лодозом 5/6,25 мг/сут 43%, Лодозом 10/6,26 мг/сут 10% пациентов и трехкомпонентную антигипертензивную терапию (Людоз + другой антигипертензивный препарат) 9% пациентов. Целевого уровня АД достигли 90% пациентов.

В группе пациентов с низким и средним риском ССО (n=89) за 2 нед лечения также произошло статистически достоверное снижение клинического АД с 151,5±11,3/91,9±8,9 мм рт. ст. до 137,7±11,8/84,0±8,6 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и ЧСС с 75,2±6,8 уд/мин до 68,2±6,0 уд/мин ($p<0,0001$). Снижение АД и уменьшение ЧСС у этих пациентов достоверно не отличалось от группы больных с высоким и очень высоким риском ССО. Пациенты, не достигшие целевого АД (61%), переведены на прием Лодоза в дозе 5+6,25 мг/сут. К 4-й неделе лечения клиническое АД у пациентов с низким и средним риском также достоверно снизилось ($p<0,0001$) и составило 130,0±10,1/74,9±7,2 мм рт. ст. и ЧСС 65,7±6,1 уд/мин. Целевого уровня АД достигли 74% пациентов, 9% пациентов переведены на Лодоз 10+6,25 мг/сут, а у 3% пациентов начата комбинированная трехкомпонентная терапии, различия с группой больных высокого риска были недостоверны. При завершении наблюдения (8 нед лечения) у пациентов с АГ и низким/средним СС риском на фоне лечения Лодозом удалось добиться снижения АД до 126,0±8,1/78,2±6,2 мм рт. ст. (АД -25,5±12,0/-13,7±9,4 мм рт. ст.; $p<0,0001$) и ЧСС до 64,3±5,2 уд/мин (ΔЧСС -10,9±6,9 уд/мин; $p<0,0001$; рис. 2). Лечение Лодозом 2,5/6,25 мг/сут получали 43%, Лодозом 5/6,25 мг/сут 45%, Лодозом 10/6,26 мг/сут 9% пациентов и трехкомпонентную антигипертензивную терапию (Людоз + другой антигипертензивный препарат) 3% пациентов. Целевого уровня АД достигли 93% пациентов, что не отличалось от пациентов с высоким и очень высоким риском ССО. Лечение Лодозом было одинаково эффективно практически у всех больных и не зависело от риска ССО.

Переносимость лечения фиксированной комбинацией бисопролола с ГХТ во всех дозах была хорошей. Нежелатель-

ные явления в обеих группах возникали редко (у 4,1% пациентов), носили преходящий характер и потребовали отмены лечения у 1,5% пациентов. При сравнении результатов биохимического анализа исходно и через 8 нед лечения у всех пациентов не отмечено достоверной динамики креатинина, ХС липопротеидов высокой плотности и калия в плазме крови. В группе пациентов с высоким и очень высоким риском наблюдалось значимое уменьшение величины глюкозы, общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ (рис. 3). У пациентов с низким и средним риском достоверно уменьшились общий ХС и ХС ЛПНП (рис. 3). Достоверная разница между группами была только по величине снижения глюкозы крови (p=0,02). В итоге врачи оценили эффективность/безопасность лечения в 2 группах пациентов как очень хорошую и хорошую в 94,9%/97,9% случаев, а пациенты в 94,0%/97,6%случаев соответственно. Практически все врачи и пациенты (98,8% и 99,1% соответственно) отметили хорошее удобство подбора дозы препарата.

Обсуждение

Эффективность и безопасность лечения Лодозом у пациентов с АГ подтверждена в крупномасштабных контролируемых исследованиях. Как и в исследовании ЛОТОС, лишь незначительная часть пациентов прекращала лечение из-за отсутствия эффекта или плохой переносимости. При этом доля больных, прекративших лечение из-за побочных эффектов при применении Лодоза и плацебо, была одинакова. В нашем исследовании лечение препаратом Лодоз в различных дозах привело к достоверному снижению АД у всех пациентов независимо от исходной величины СС риска с достижением его целевого уровня у 90% больных с АГ 1–2-й степени тяжести и высоким и очень высоким риском ССО и у 93% больных с низким и средним риском, что подтверждается данными других исследований. Например, в исследованиях с плацебо-контролем и в сравнительных исследованиях Лодоз эффективно и достоверно снижал и систолическое (САД), и диастолическое (ДАД) АД более значимо, чем эналаприл и амлодипин [13–17]. Дополнительным положительным эффектом при лечении Лодозом, несомненно, является уменьшение ЧСС. Немаловажным аспектом при лечении Лодозом являются вопросы метаболической безопасности, так как применение комбинации старого ББ и ТД часто приводило к развитию и прогрессированию метаболических нарушений, что послужило причиной отказа от назначения такой комбинации пациентам с метаболическим синдромом. В нашем исследовании ЛОТОС назначение Лодоза пациентам с высоким риском ССО и метаболическими нарушениями не привело к ухудшению показателей углеводного и липидного обмена. У пациентов с низким и средним риском, исходно имевших достоверно более низкие значения глюкозы и ТГ эти показатели не изменились. Величина калия крови за время лечения у всех больных также не изменилась. Полученные данные согласовываются с результатами других авторов, показавших отсутствие неблагоприятного влияния лечения Лодозом на уровень калия, а также показатели углеводного и липидного обмена, в том числе по сравнению с амлодипином [18]. Таким образом, применение фиксированной комбинации бисопролола с ГХТ (не более 6,25 мг/сут) у пациентов с АГ, в том числе и с высоким риском ССО, изучено в многочисленных исследованиях, часть из которых были сравнительными. В проведенных исследованиях Лодоз показал себя эффективным и безопасным препаратом, который можно назначить пациентам с АГ уже на старте лечения независимо от исходного риска ССО и смерти от них.

Заключение

Лечение фиксированной комбинацией бисопролола с ГХТ приводит к достоверному снижению АД с достижением его целевого уровня у 90% больных АГ 1–2-й степени тяжести и высоким либо очень высоким риском ССО и

у 93% больных с низким и средним риском ССО, а также достоверному уменьшению ЧСС. Лечение фиксированной комбинацией бисопролола с ГХТ характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой развития побочных эффектов, связанных с приемом препарата. Высокая эффективность и безопасность лечения в сочетании с приемом таблетки 1 раз в день позволяет улучшить соблюдение рекомендаций врача и повысить приверженность лечению.

Литература
1. Papademetriou V, Prisant LM, Weber M et al. Low-dose combination therapy in the management of hypertension. Primary Cardiol 1995; 21: 29–31.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.
3. James IM. Which antihypertensive? Br J Clin Pract 1990; 44: 102–5.
4. Enlund H, Turakka H, Tuomilehto J. Combination therapy in hypertension: a population-based study in eastern Finland. Eur J Clin Pharmacol 1981; 21: 1–8.
5. Brunner HR, Menhard J, Waeber B et al. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. J Hypertens 1990; 8: 3–11.
6. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy: use of fixed-dose combination therapy. Arch Intern Med 1996; 156: 1969–78.
7. Alderman MH. Which antihypertensive drugs first – and why! JAMA 1992; 267: 2786–7.
8. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827–38.
9. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br Med J 1992; 304: 405–12.
10. Bakris GL, Frohlich ED. The evolution of antihypertensive therapy: an overview of four decades of experience. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1595–608.
11. Prisant LM, Neutel JM, Papademetriou V et al. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment-bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies. Am J Ther 1998; 5: 313–21.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Фиксированная комбинация β-блокатора и диуретика в лечении больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2010; 4: 25–8.
13. Dequattro V, Weir MR. Bisoprolol fumarate. Hydrochlorothiazide 6.25 mg: a new low-dose option for first-line antihypertensive therapy. Adv Ther 1993; 10: 197–206.
14. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with Bisoprolol and Hydrochlorothiazide. Arch Intern Med 1994; 154: 1461–8.
15. Frishman WH, Burris JF, Mroczek WJ et al. First-line therapy option with low-dose Bisoprolol fumarate and low-dose Hydrochlo-rothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. J Clin Pharmacol 1995; 35: 182–8.
16. Neutel JM, Rolf CN, Valentine SN et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of Bisoprolol/6.25 HCTZ versus Amlodipine, Enalapril, and placebo. Car-diovasc Rev Rep 1996; 17: 33–45.
17. Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. Am Heart J 1995; 130: 359–66.
18. Benetos A, Consoli S, Safavian A et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of Bisoprolol. Hydrochlorothiazide versus Amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. Am Heart J 2000; 140: e14.

Лерканидипин – блокатор кальциевых каналов III поколения

А.А.Кириченко
Кафедра терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

Резюме
Обзор посвящен эффективности, безопасности и переносимости лерканидипина – блокатора кальциевых каналов III поколения. Препарат отличает высокая липофильность и селективность, что обеспечивает его накопление в клеточных мембранах гладких мышц сосудов. По антигипертензивной эффективности не уступает ни одному из основных современных препаратов для лечения артериальной гипертензии. Антигипертензивное действие развивается постепенно, без резких перепадов давления и увеличения частоты сердечных сокращений, что позволяет его применять и у пациентов с ишемической болезнью сердца. Высокая антигипертензивная эффективность при приеме 1 раз в сутки, низкая частота неблагоприятных эффектов (в том числе способность вызывать отечность конечностей) способствуют увеличению приверженности пациентов лечению. Практически полное отсутствие влияния на миокард и проводящую систему сердца, частоту сердечных сокращений, органопротективные свойства наряду с хорошей переносимостью делают препарат особенно привлекательным для лечения пожилых пациентов.
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, блокатор кальциевых каналов.*

Lercanidipine is a third-generation calcium channel blocker
AAKirichenko

Summary
The review deals with the efficacy, safety, and tolerance of lercanidipine, a third-generation calcium channel blocker. The drug is noted for its high lipophilicity and selectivity, which ensures its accumulation in the cell membranes of vascular smooth muscles. In terms of its antihypertensive efficacy, it is as good as current main drugs in treating arterial hypertension. Its antihypertensive effect develops gradually without drastic pressure falls and higher heart rate, which enables it to be used in patients with coronary heart disease. The high antihypertensive efficacy of the drug taken once daily and its low rate of adverse reactions (including its ability to induce limb edema) favor a better patient compliance. The practically utter absence of its effect on the myocardium, cardiac conduction system, and heart rate and its organ-protective properties along with its good tolerability make the drug more attractive for the treatment of elderly patients.
Key words: *arterial hypertension, calcium channel blocker.*

Сведения об авторе
Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ.
E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru

Хорошо известно, что повышение артериального давления (АД) приводит к возрастанию частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, однако лишь 22% больных артериальной гипертензией (АГ) лечатся эффективно. Основная причина этого – непонимание пациентами того, что, несмотря на часто бессимптомное течение, АГ относится к заболеваниям с неблагоприятным прогнозом, и при нерегулярном приеме или прекращении приема препаратов возможны развитие осложнений [1–4] и плохая переносимость лекарственных средств. Это приводит к частому нарушению режима лечения. Примерно 1/4 часть больных в течение 1-го года лечения перестают принимать назначенный препарат из-за возникающих побочных эффектов [5–8].

В наибольшей степени проблема эффективного и безопасного лечения АГ актуальна для пациентов с мягкой и умеренной АГ, когда само по себе наличие повышенного АД зачастую бессимптомно. В подобных случаях крайне важно, чтобы лечение АГ не доставляло больному больше неприятностей, чем само заболевание.

Решение этой проблемы достигается обычно двумя путями: использо-

ванием препаратов с минимальным числом побочных эффектов и комбинированием антигипертензивных препаратов (АГП) в дозах, редко вызывающих побочные эффекты. Целесообразность комбинированной терапии связана с тем, что увеличение дозы препарата при монотерапии может привести к появлению дозозависимых побочных эффектов, субъективно неприятных для пациента: нарушения сна с тревожными сновидениями, изменения настроения, эректильная дисфункция, приливы, прибавка веса, ночной диурез и многое другое. Рациональная комбинация невысоких доз гипотензивных лекарств, потенцирующих действие друг друга, позволяет повысить эффективность терапии и свести число побочных эффектов к минимуму [9].

Актуально и создание новых препаратов с улучшенными свойствами, близкими к «идеальному» лекарству.

Длительно действующие блокаторы кальциевых каналов (БКК) относятся к основной группе лекарственных препаратов для лечения АГ [10–13].

Будучи метаболически нейтральными, т.е. не имеющими неблагоприятного действия на липидный, углеводный или электролитный обмен и не влияющими на инсулинорезистентность, все широко используемые дигидропиридиновые БКК имеют общие побочные эффекты – тахикардию, отеки лодыжек и приливы [14]. Отеки лодыжек (наиболее широко встречаемое побочное действие БКК) и другие более редкие и неопасные побочные эффекты часто беспокоят больных и могут стать причиной отказа от лечения.

Верапамил, дилтиазем и нифедипин – первые и наиболее известные представители трех основных подгрупп антагонистов кальция (АК) L-типа, так называемые препараты-прототипы (АК I поколения), были введены в клиническую практику почти 50 лет назад. В многочисленных исследованиях установлена их высокая антигипертензивная эффективность. Однако обнаружены и существенные общие недостатки: недостаточная тканевая селективность, низкая биодоступность и быстрая элиминация, которая обусловливает их непродолжительное клиническое действие, из-за чего препараты необходимо принимать 3 раза в сутки. Непродолжительное и быстрое антигипертензивное действие приводит к частому развитию побочных эффектов, связанных с вазодилатацией, и активации симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Более того, чрезмерная вазодилатация на максимуме действия препаратов и повышение активности нейрогуморальных систем делают небезопасным длительное применение АК I поколения, в особенности нифедипина, у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца.

Несколько лучшей переносимостью обладают АК II поколения. Увеличение продолжительности действия достигается путем создания лекарственных форм с замедленным высвобождением активного вещества. Большинство АК II поколения не обеспечивает стабильного терапевтического эффекта на протяжении суток, поэтому их приходится назначать 2 раза в день.

В 1990-е годы появились препараты со сверхдлительным антигипертензивным действием (АК III поколения) – амлодипин, лацидипин, лерканидипин и манидипин.

Особенности БКК дигидропиридинового ряда связаны с различиями в растворимости внутри двухслойных мембран гладкомышечных клеток сосудов. Неодинаковые липофильность и мембранный коэффициент распределения объясняют различия во времени возникновения антигипертензивного действия отдельных БКК дигидропиридинового ряда [15]. Молекулярная структура длительно действующего БКК дигидропиридинового ряда лерканидипина, обладающая высокой липофильностью, облегчает транспортирование через клеточные мембраны, увеличивает растворимость в молекулярном бислое и обеспечивает более высокий мембранный коэффициент распределения [16].

Липофильность лерканидипина значительно превышает таковую большинства других АК. Лерканидипин глубоко проникает в липидный бислой клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях, образуя своего рода депо, и оттуда постепенно диффундирует в просвет кальциевого канала. Этим объясняются постепенное начало и длительность (24 ч) его антигипертензивного действия. Именно высокое накопление лерканидипина в

клеточных мембранах определяет особенности фармакокинетики, отличающие его от других БКК, так называемая фармакокинетика, контролируемая мембраной. Находясь в мембранных структурах, лерканидипин постепенно взаимодействует с кальциевыми каналами артериальных гладкомышечных клеток [17]. Высокий мембранный коэффициент распределения обеспечивает наиболее плавное начало и самую высокую продолжительность действия препарата [15, 17]. Снижение АД после первого приема лерканидипина наблюдается через несколько дней, антигипертензивый эффект постепенно нарастает в течение 2 нед. Лерканидипин в сравнении с другими дигидропиридинами, включая амлодипин, значительно медленнее вымывается из тканей. Продолжительность действия препарата сохраняется в течение 24 ч после последнего приема. Благодаря столь плавному развитию антигипертензивного действия он не вызывает активации симпатоадреналовой системы и увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Лерканидипин оказывает 24-часовое антигипертензивное действие при приеме 1 раз в сутки [18–20]. Комбинация таких свойств, как постепенное начало действия и длительная продолжительность эффекта, объясняет признанную безопасность и хорошую переносимость лерканидипина [17].

АК III поколения отличаются высокой тканевой селективностью к медленным кальциевым каналам гладкомышечных клеток сосудов по сравнению с кальциевыми каналами миокарда, благодаря которой практически не оказывают влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Наибольшую вазоселективность имеет лерканидипин: 730:1 (193:1 – у лацидипина, 95:1 – у амлодипина, 6:1 – у фелодипина и 3:1 – у нитрендипина) [21]. В терапевтических дозах лерканидипин действует на кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и не влияет на кальциевые каналы в сердечной мышце, что не приводит к нарушению процессов возбуждения и сокращения миокарда. В соответствии с вазоселективностью лерканидипин проявляет менее выраженную отрицательную инотропную активность, чем фелодипин, нитрендипин, лацидипин и амлодипин [21]. Благодаря высокой вазоселективности и минимальному кардиодепрессивному действию лерканидипин обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости у пациентов с АГ и систолической дисфункцией левого желудочка.

Антигипертензивная эффективность лерканидипина оценивалась в ряде исследований, в том числе сравнительных, у пациентов с разной степенью тяжести АГ.

В 2002 г. было завершено многоцентровое открытое исследование ELYPSE, в котором приняли участие более 9 тыс. больных с 1–2-й степенью АГ [22]. Оценивалась антигипертензивная эффективность монотерапии лерканидипином в дозе 10 мг 1 раз в день на протяжении 3 мес лечения. Уже через 1 мес приема препарата АД достоверно снизилось: систолическое АД (САД) – на 13,5±11,5, а диастолическое АД (ДАД) – на 9,4±7,7 мм рт. ст., а через 3 мес лечения у 64% пациентов был достигнут целевой уровень САД (менее 90 мм рт. ст.). Нормализация АД (менее 140/90 мм рт. ст.) достигнута у 32% пациентов. Прием лерканидипина не приводил к развитию рефлекторной тахикардии: ЧСС достоверно снизилась с 77 до 75 уд/мин.

Сопоставление эффективности лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут и других препаратов из группы БКК в перекрестных двойных слепых исследованиях продемонстрировало такую же антигипертензивную эффективность у больных с мягкой и умеренной АГ в течение 2–16 нед лечения, как у нифедипина замедленного высвобождения (SR) в дозе 20–40 мг 2 раза в день [23], нифедипина GITS в дозе 30–60 мг 1 раз в день [24], амлодипина в дозе 10 мг/сут [25], фелодипина в дозе 10–20 мг/сут [24] и верапамила SR в дозе 240 мг/сут [26]. Сравнительный анализ профиля АД по данным суточного мониторирования показал, что снижение среднего пикового ДАД после 16 нед лечения лерканидипином в дозе 10 мг/сут составило 18 мм рт. ст. и было сопоставимо с эффектом нифедипина SR 20 мг 2 раза в день (18 мм рт. ст.). Эффект нифедипина GITS в дозе 60 мг 1 раз в день был несколько более выражен и составил 20 мм рт. ст. [27]. По этому же показателю другие БКК уступали в эффективности лерканидипину: эффективность амлодипина в дозе 10 мг 1 раз в день составила 15 мм рт. ст., верапамила SR в дозе 240 мг 1 раз в день – 12 мм рт. ст., фелодипина в дозе 10 мг 1 раз в день – 8 мм рт. ст. [27]. Остаточное снижение ДАД (через 24 ч после приема последней дозы препарата) было значительно более выражено на фоне приема лерканидипина (15 мм рт. ст.) по сравнению с другими БКК (4–13 мм рт. ст.). По САД остаточный эффект терапии лерканидипином (16 мм рт. ст.) был сопоставим с таковым на фоне приема исследованных БКК (13–17 мм рт. ст.).

Терапия лерканидипином АГ 1–2-й степени позволяет достигнуть нормализации АД в 72–89% случаев [23, 24]. При отсутствии снижения АД до целевого уровня после 4 нед лечения увеличение дозы лерканидипина до 20 мг/сут приводит к дополнительному антигипертензивному эффекту [23, 28].

Клинические исследования подтверждают безопасность и эффективность БКК дигидропиридинового ряда у больных АГ. Их особенно рекомендуют при лечении пожилых пациентов с систолической АГ, стенокардией, заболеваниями периферических сосудов и сахарным диабетом (СД) типа 1 и 2. БКК имеют преимущества перед другими АГП в снижении частоты возникновения инсультов у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ и демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость при комбинированном назначении с β-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [10, 14, 29–31].

Эффективность лерканидипина продемонстрирована у пожилых пациентов (средний возраст – 66,7 года) с изолированной систолической АГ: применение в суточной дозе 10 или 20 мг через 8 нед привело к значимому (по сравнению с плацебо) снижению АД на 32 мм рт. ст. [29].

Анализ эффективности современных АГП предусматривает не только их способность в должной мере контролировать уровень АД, но и возможность улучшить функциональное и структурное состояние органов-мишеней.

После 6 мес регулярной антигипертензивной терапии (АГТ) лерканидипином на фоне нормализации АД отмечено значительное улучшение состояния микроциркуляции: нормализация диаметра и увеличение числа функционирующих капилляров, уменьшение выраженности агрегации и восстановление нормальной скорости движения эритроцитов. Влияние АГТ на улучшение функционирования микроциркуляторного русла не зависело от длительности АГ и возраста пациентов. На фоне АГТ и достижения целевых значений АД параметры микроциркуляции приблизились к показателям сопоставимой по возрасту группы лиц с нормальным уровнем АД.

Имеются сообщения об органопротективных свойствах лерканидипина. В нескольких небольших исследованиях приводятся данные, свидетельствующие о способности лерканидипина подвергать обратному развитию гипертрофию миокарда левого желудочка у больных АГ. Этот эффект был столь же выражен, как на фоне терапии блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) лозартаном [32] и ИАПФ эналаприлом [33].

Лерканидипин способен проявлять нефропротективную активность. Хорошо известно, что снижение АД вне зависимости от класса АГП замедляет прогрессирование патологии почек [34–39]. В ходе крупного исследования AASK (African American Study Kidney Disease) показано, что у больных АГ без СД скорость прогрессирования нарушений азотовыделительной функции почек определяется в первую очередь величиной гипотензивного эффекта. Замедление снижения скорости клубочковой фильтрации наблюдалось на фоне лечения препаратами

различных классов при условии адекватного контроля уровня АД. Повторные биопсии продемонстрировали возможность обратного развития структурных изменений в почках на фоне стойкой нормализации АД.

Кроме того, показано, что ИАПФ и БРА обладают дополнительным нефропротективным эффектом, независимо от их антигипертензивного действия [15, 25–29]. Назначение ИАПФ приводит к достоверно более отдаленному наступлению «почечной смерти» (диализ или трансплантация почек) как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией без СД (исследование GISEN). Такие значимые эффекты ИАПФ на замедление прогрессирования функции почек обусловлены тем, что они воздействуют практически на все основные факторы прогрессирования поражения почек – системную и внутриклубочковую гипертензию, замедление процессов тубулоинтерстициального некроза (нефросклероза), а также уменьшают протеинурию.

Наиболее важным в действии ИАПФ принято считать ослабление эффекта циркулирующего ангиотензина II на эфферентные артериолы.

Результаты исследования INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) позволяют предположить, что АГТ АК также имеет ренопротективный эффект [40]. С другой стороны, в ряде исследований с использованием АК амлодипина, несмотря на высокую антигипертензивную эффективность, не было отмечено нефропротективного эффекта у больных с диабетической и недиабетической патологией почек [41–43].

Неоднозначное действие АК на почечную функцию объясняют их влиянием на сосуды почек, поскольку они преимущественно расширяют афферентные клубочковые артериолы. Это не способствует устранению клубочковой гипертензии – ведущему механизму протективного действия ИАПФ и БРА [44].

В то же время есть сообщения о том, что лерканидипин, обладающий высокой липофильностью, расширяет эфферентные артериолы у крыс со спонтанной АГ [45]. Гипотеза, предполагающая наличие у лерканидипина нефропротективного действия, нашла поддержку в результатах двух клинических исследований ZAFRA и DIAL. Исследование ZAFRA продемонстрировало снижение выраженности протеинурии и повышение клиренса креатинина на фоне добавления лерканидипина к терапии ИАПФ (63,4%) или БРА (36,6%) у пациентов с АГ и хронической почечной недостаточностью, а DIAL – достоверное и практически одинаковое снижение скорости экскреции альбумина при сопоставлении эффективности терапии лерканидипином (10–20 мг/сут) или рамиприлом (5–10 мг/сут) в течение 12 ч у пациентов с АГ и СД типа 2 с наличием микроальбуминурии. Предполагается, что нефропротективное действие может быть связано с его прямым действием на эфферентные артериолы, обеспечивающим баланс пре- и постгломерулярной дилатации [46, 47].

Подобно другим БКК лерканидипин обладает потенциальными антиатерогенными эффектами, которые, как считают, не зависят от его антигипертензивной эффективности. В условиях эксперимента продемонстрированы его антипролиферативные свойства и способность уменьшать выраженность атеросклеротических поражений [48]. В клиническом исследовании при лечении пациентов с СД типа 2 установлена также его антиоксидантная активность [49].

Сравнительные клинические исследования свидетельствуют о том, что терапия лерканидипином так же эффективна, как терапия другими БКК последнего поколения. Однако антигипертензивная эффективность некоторых препаратов не всегда сочетается с хорошим профилем переносимости, что особенно актуально при лечении пожилых пациентов, страдающих АГ. Поэтому сведения о переносимости АГП чрезвычайно важны.

В клинических исследованиях лерканидипин продемонстрировал хорошую переносимость, а наиболее частые нежелательные побочные эффекты были обусловлены вазодилатацией.

В двух крупных исследованиях, включающих 9059 [50] и 7046 [51] пациентов с мягкой и умеренной АГ, побочные эффекты на фоне терапии лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут наблюдали в 1,6 и 6,5% случаев. Среди нежелательных эффектов наиболее частыми были головные боли, приливы и отек лодыжек.

При обобщенном анализе данных 20 клинических исследований, в которые были включены почти 1800 пациентов с АГ, было установлено, что нежелательные побочные эффекты имели 11,8% принимавших 10 или 20 мг лерканидипина однократно в сутки (n=1317) по сравнению с 7% пациентов, получавших плацебо (n=227). Доля пациентов, прекративших терапию из-за плохой переносимости, в обеих группах была сопоставимой (5 и 3%).

Имеющиеся данные свидетельствуют и о хорошей переносимости лерканидипина у пожилых пациентов. Частота побочных эффектов у них была одинаковой на фоне приема 10 мг (7,1–11,2%) и 20 мг (8,3–11,1%) лерканидипина в сутки [52–54]. Важно, что в проведенных клинических исследованиях лерканидипин не вызывал увеличения ЧСС (что имеет большое клиническое значение, поскольку увеличение ЧСС является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений) и не было отмечено негативного влияния лерканидипина на параметры электрокардиограммы.

Лерканидипин практически не оказывает влияния на ЧСС, функцию сердца и атриовентрикулярное проведение. У больных со стенокардией он не вызывает увеличения ЧСС или двойного произведения (ЧСС АД) как в покое, так и при физической нагрузке [55].

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании CONORT были проанализированы эффективность и переносимость лерканидипина при длительном лечении (от 6 мес до 2 лет) в сопоставлении с широко используемым дигидропиридиновым БКК амлодипином, а также с другим липофильным дигидропиридином лацидипином у 828 пожилых лиц [56]. Наиболее выраженное различие отмечено в развитии частого неблагоприятного действия дигидропиридинов – отеков нижних конечностей, по-видимому, связанных с артериальной дилатацией, повышением интракапиллярного давления и поступлением жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстиций. У пациентов, получавших лерканидипин, периферические отеки развивались значимо реже (9%), и они реже преждевременно прекращали терапию из-за их появления (2,1%) по сравнению с получавшими амлодипин (19 и 8,5%). В большинстве случаев отеки возникали в первые 6 мес, но различия между препаратами по частоте возникновения отеков стали очевидны уже в начале лечения.

О лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с некоторыми БКК свидетельствуют и результаты другого исследования, в котором у пациентов наблюдались нежелательные побочные реакции на фоне приема дигидропиридиновых АК (амлодипина, нифедипина GITS, фелодипина или нитрендипина). После перевода таких пациентов на терапию 10 или 20 мг/сут лерканидипина через 1 мес частота возникновения отеков снизилась на 42%, частота возникновения приливов, головной боли, высыпаний – более чем на 50%. При возвращении к лечению другими БКК частота побочных эффектов возвращалась к исходному уровню [57].

Представленные результаты исследований позволяют считать, что лерканидипин так же эффективен, как и другие современные АГП. Благодаря высокой липофильности и сосудистой селективности лерканидипин способен обеспечивать постепенно развивающийся и продолжительный антигипертензивный эффект, что позволяет с успехом применять его у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией как в виде монотерапии,

так и в комбинации с другими препаратами. Соблюдение режима лечения при использовании АГП – один из главных факторов в достижении целевого уровня АД. Лерканидипин обладает небольшим количеством побочных эффектов и продолжительностью действия, позволяющей принимать препарат 1 раз в сутки. Это является важными предпосылками соблюдения режима лечения и увеличения количества больных с достигнутым целевым АД при долгосрочной АГТ.

Литература

1. Garfield FB, Caro JJ. Compliance and hypertension. Curr Hypertens Rep 1999; 1: 502–6.
2. Hill MN, Bone LR, Kim MT et al. Barriers to hypertension care and control in young urban black men. Am J Hypertens 1999; 12: 951–8.
3. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. Am J Med 1997; 102: 43–9.
4. Burke LE, Dunbar-Jacob JM, Hill MN. Compliance with cardiovascular disease prevention strategies: a review of the research. Ann Behav Med 1997; 19: 239–63.
5. Dusing R, Weisscr B, Mcngden T et al. Changes in antihypertensive therapy – the role of adverse effects and compliance. Stood Press 1998; 7: 313–5.
6. Aranda P, Tamargo J, Aranda FJ et al. Use and adverse reactions of antihypertensive drugs in Spain. Blood Pros 1997 (Suppl. 1): 11–6.
7. Caro JJ, Salas M, Speckman JL et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. SMAJ 1999; 160: 31–7.
8. Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? Curr Hypertens Rep 2000; 2: 515–24.
9. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy: use of fixed-dose combination therapy. Arch Int Med 1996; 156: 1969–78.
10. Epstein M. Calcium antagonists in the management of hypertension. In: Epstein M. (ed). Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 2nd ed. Philadelphia. Hanley & Belfus 1998: 155–76.
11. Singh V, Christiana J, Frishman WH. How to use calcium antagonists in hypertension: putting the JNC-VI guidelines into practice. Drugs 1999; 58: 579–87.
12. Corry DB, Tuck ML. Insulin and glucoregulatory hormones: implications for antihypertensive therapy. In: Epstein M. (ed). Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Hanley &Belfus 1998: 215–42.
13. Goldberg RB, Florez H. Effects of calcium antagonists on lipids. In: Epstein M. (ed). Calcium Antagonists™ Clinical Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Hanley&Belfus 1998: 359–68.
14. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–83.
15. Specchia G, Saccaggi SP, Ghezzi C. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: are view of six randomized clinical trials. CURR Ther Res 2001; 62. 3–15.
16. Herbette LG, Vecchiarelli M, Leonardi A. Lercanidipin AL: Short Plasma Half-Life, Long Duration of Action. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 1): S19–S24.
17. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonistdrugs. N Engl J Med 1999; 341: 1447–57.
18. Gasser R, Koppel H, Klein W. Lercanidipine, anew third generation Ca-antagonist in the treatment of hypertension. J Clin Basic Cardiol 1999; 2: 169–74.
19. Leonardi A, Poggesi E, Tiiddei C et al. In vitro calcium antagonist activity of lercanidipine and its enantiomers. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 1): S10–S18.
20. Ninci MA, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S40–4.
21. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. J Pharm Pharmacol 1999; 51: 709–14.
22. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Blood Press 2002; 11 (2): 95–100.
23. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and to lerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: acomparative study with slow-releas enifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S31–5.
24. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of oflercanidipinelercandipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercandipine in Adults (LEAD) study. J Clin Hypertens 2003; 5 (4): 249–53.
25. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M et al. Heterogenous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. J Hypertens 2003; 21: 1969–73.
26. Cavallini A, Terzi G. Effect so fanti hypertensiv et herapy with lercanidipine and verapamil on cardia celectrical activity in patients with hypertension: arandomized, double-blindpilotstudy. Curr Ther Res 2000; 61 (7): 477–87.
27. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC et al. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. Curr Ther Res 2001; 62 (4): 236–53.
28. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel group study. Curr Ther Res Clin Exp 2000; 61: 850–62.
29. Barbagallo M, BarbagalloSangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin Exp Res 2000; 12 (5): 375–9.
30. Kizer IR, Kimmel SE. Epidemiologic review of calcium channel blocker drugs. Arch Intern Med 2001; 161: 1145–58.
31. Joint National Committeeon Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413–46.
32. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipinevs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract P1.191]. J Hypertens 2000; 18 (Suppl. 2): S65.
33. S'anchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists. Amsterdam, 1999.
34. Parving RH. The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. J Hypertens 1990; 8: 5187–91.
35. Peterson JE, Adler S, Burkart LM et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: the odification of diet in renal disease study. Ann Intern Med 1995; 123: 754–62.
36. Toto RD, Mitchell NC, Smith RO. «Strict» blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive ephrosclerosis. Kidney Int 1995; 48: 851–9.
37. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemrnelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a metaanalysisof comparative trials. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1963–74.
38. Mald DD, Ma IZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects ofantihypertensive agents on proteinuria and renal function. Arch Intern Meet 1995; 155: 1073–80.
39. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different anti-hypertensive drugs in human diabetic nephropathy:an updated metaanalysis. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (Suppl. 9): 39–45.
40. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.
41. Lewis E, Huncksicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851–60.
42. Parving III-I, Lehnert I-I, Brochner-Mortenscn I et al. For the study group Irbesartun in patients with type 2 diabetes and microalbumlnuria. N Engl J Med 2001; 345: 870–8.
43. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramiprilvs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2719–28.
44. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection: emerging perspectives. J Hypertens 1998; 18 (Suppl. 4): S17–25.
45. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2000; 35: 775–9.
46. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonists on the progression of renal disease: the nephross study. Nephrol Dial Transplant 2001; J6: 2158–66.
47. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Лерканидипин у пациентов с хронической почечной недостаточностью: исследование ZAFRA. Кардиоваск. тер. и профилакт. 2010; 9 (4) 81–7.
48. Soma MR, Natali M, Donetti E et al. Effect of lercanidipine its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. Br J Pharmacol 1998; 125: 1471–6.
49. Lozano JV, Sanchis C, Llisterri JL. Efficacy of lercanidipine in poorly controlled hypertensive patients who follow a home blood pressure measurement training program [abstract R190]. J Hypertens 2002; 20 (Suppl. 4): S376.
50. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Blood Press 2002; 11 (2): 95–100.
51. Schwinger RHG, Schmidt-Mertens A. The new lipophilliccal ciumchannel blocker lercanidipine combines hig hanti hypertensive efficacy with low side effects [abstract P1–7]. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127 (Suppl. 1): S13.
52. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of oflercanidipinelercandipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercandipine in Adults (LEAD) study. J ClinHypertens 2003; 5 (4): 249–53.
53. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparisontoand in combination with at enolol in patients with mild to moderate hypertension in a double blind controlled study. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S26–30.

54. Barbagallo M, Sangiorgi G. Efficacy and to lerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin Exp Res 2000; 12 (5): 375–9.
55. Acanfora D, Gheorgiade M, Rotiroti D et al. Acute dose-response, double-blind, placebo-controlled pilot study of Iercanidipine in patients with angina pectoris. Curr Ther Res 2000; 61: 255–65.
56. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al. Tolerability of longterm treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens 2002; 15 (11): 932–40.
57. Borghi C, Prandin MG, Dormi A et al. Improved to lerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challen getrial. Blood Press 2003; 12 (Suppl. 1): 1–8.

Гендерные различия эффективности гипотензивной терапии: лозартан и эналаприл

Е.И.Тарловская[1], Д.А.Суворова[1], А.А.Соболев[2]
[1]ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава РФ;
[2]Городская клиническая больница №7, Киров

Резюме
Цель *– определить гендерные различия в эффективности гипотензивной терапии: лозартан против эналаприла.*
Материалы и методы. *Открытое контролируемое перекрестное исследование в параллельных группах проводилось в течение 3 мес. Обследованы 120 пациентов 20–45 лет с гипертонией 1 и 2-й степени (группы 1А и 1Б по 30 мужчин и группы 2А и 2Б по 30 женщин). В первые 6 нед пациенты групп 1А и 2А принимали эналаприл 5–20 мг, а 1Б, 2Б – лозартан 50–100 мг. Затем происходила перекрестная смена терапии.*
Результаты. *У женщин, начинающих лечение, систолическое артериальное давление (САД) больше снижалось на лозартане, чем на эналаприле (18,2±5,4% против 15,2±4,3%, p=0,02), а у женщин, продолжающих лечение, различий не было. У женщин, начинающих лечение, САД больше снижалось, чем у мужчин на лозартане (18,2±5,4% против 14,6±4,6%, p=0,007). У женщин в целом САД больше, чем у мужчин, снижалось на лозартане (17,1±5,1% против 14,6±4,1%, p=0,008). У обоих полов наблюдалась положительная корреляция САД и микроальбуминурии. У женщин отмечена положительная корреляция САД и фолликулстимулирующего гормона (ФСГ), у мужчин корреляция САД и общего тестостерона отсутствовала.*
Заключение. *Антигипертензивный эффект лозартана выше у женщин 20–45 лет, чем у мужчин. Лозартан эффективнее у женщин 20–45 лет в качестве стартовой терапии, чем эналаприл. Лозартан и эналаприл оказались одинаково эффективными у женщин, продолжающих терапию. У обоих полов выявлена взаимосвязь САД и микроальбуминурии. У женщин обнаружена корреляция САД и ФСГ.*
Ключевые слова: *артериальная гипертония, эналаприл, лозартан, фолликулстимулирующий гормон, микроальбуминурия, тестостерон.*

Gender differences in efficiency of hypotensive therapy: losartan against enalapril
Ye.I.Tarlovskaya, D.A.Suvorova, A.A.Sobolev

Summary
Aim *– to investigate gender differences in hypotensive therapy: losartan against enalapril.*
Materials and methods. *3 months have been spent for open, controllable, cross-over research in parallel groups. 120 patients (20–45 years) with grade 1 and 2 hypertension were surveyed. Patients were divided into 4 groups: groups 1A, 1B were included on 30 men; 2A, 2B – 30 women. 1A, 2A took enalapril 5–20 mg; 1B, 2B took losartan 50–100 mg. Therefore was a cross-over change of therapy.*
Results. *Systolic blood pressure (SBP) of women who had started treatment in a greater degree decreased on losartan against enalapril (18,2±5,4% vs 15,2±4,3%, p=0,02), but SBP of women who had continued treatment didn't differ. SBP of women who had started treatment in a greater degree decreased on losartan than men (18,2±5,4% vs 14,6±4,6%, p=0,007). SBP of women in a greater degree decreased on losartan than men (17,1±5,1% vs 14,6±4,1%, p=0,008). Both sexes have positive relations SBP and microalbuminuria. Women have correlation SBP and follicle-stimulating hormone (FSH). Men don't have correlation SBP and testosterone.*
Conclusion. *Losartan is more effective for women 20–45 years than men. Losartan is more effective as starting therapy then enalapril for women 20–45 years. Losartan and enalapril as hypotensive therapy for women who had continued treatment didn't differ. Both sexes have relations between SBP and microalbuminuria. Women have correlation between SBP and FSH.*
Key words: *hypertension, enalapril, losartan, FSH, microalbuminuria, testosterone.*

Сведения об авторах
Тарловская Екатерина Иосифовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ГОУ ВПО КГМА Минздрава РФ
Суворова Дарья Александровна – аспирант каф. госпитальной терапии ГОУ ВПО КГМА Минздрава РФ.
E-mail: darya15@list.ru
Соболев Александр Анатольевич – гл. врач кировской городской больницы №7

Артериальная гипертония (АГ) – важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране [1]. Среди населения России старше 20 лет стандартизованная по возрасту распространенность АГ составляет 39% у мужчин и 41% – у женщин [2].

В последние годы вызывают интерес гендерные аспекты этой проблемы. Установлено, что повышение АД у молодых ассоциируется с увеличением риска смерти от ССЗ в зрелом возрасте [3]. Но если последние десятилетия прошлого века показали стойкую тенденцию снижения частоты смерти от ССЗ среди мужчин, то у женщин, наоборот, выявлен рост заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и осложнений АГ [4]. Данные, полученные в исследованиях на мужчинах, не могут быть автоматически перенесены на женщин [5].

В 2007 г. в Вашингтоне состоялась 11-я ежегодная встреча Американского общества сердечной недостаточности (СН). В своем докладе J.Ghali из Уэйнского университета сообщил, что при назначении блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у женщин показатели смертности оказались значительно ниже, чем при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые являются стандартом лечения СН у пациентов с АГ [7]. Эти данные позволяют предположить, что и в отношении гипотензивного эффекта возможны гендерные различия между БРА и ИАПФ. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение гендерных различий в эффективности гипотензивной терапии эналаприлом в сравнении с лозартаном.

Материалы и методы исследования

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического комитета Кировской ГМА. Открытое контролируемое перекрестное исследование в параллельных группах проводилось в течение 3 мес. Обследованы 120 пациентов в возрасте 20–45 лет с АГ 1 и 2-й степени, разделенные на

Рис. 1. Снижение САД у женщин и мужчин, начинающих лечение на лозартане (p=0,007).

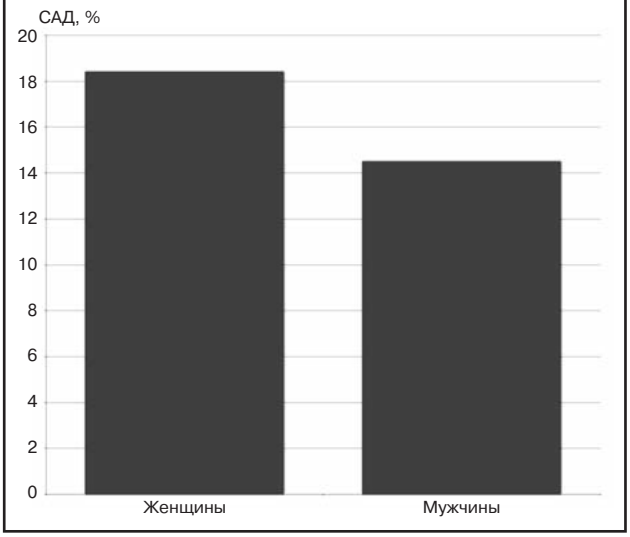
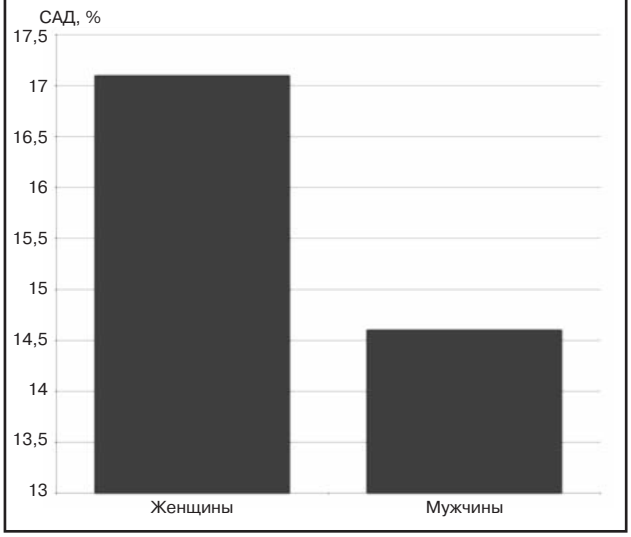


Рис. 2. Снижение САД у женщин и мужчин на лозартане (p=0,008).



группы 1А и 1Б (по 30 мужчин) и 2А, 2Б (по 30 женщин). В первые 6 нед пациенты групп 1А и 2А принимали эналаприл 5–20 мг, а группы 1Б, 2Б – лозартан 50–100 мг (Лориста, КРКА). Затем происходила перекрестная смена терапии. При необходимости (частота сердечных сокращений – ЧСС более 70 в покое) добавляли бисопролол в дозе 5–10 мг. Женщины были предупреждены о необходимости эффективной контрацепции во время вышеперечисленной гипотензивной терапии.

Критерии исключения:

- вторичная или злокачественная АГ;
- явная ИБС (постинфарктный кардиосклероз, типичная стенокардия);
- инсульт в анамнезе, СН III–IV функционального класса по рекомендациям Общества специалистов по СН;
- двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- гиперкалиемия ⩾5,5 ммоль/л, креатинин сыворотки более 265 мкмоль/л;
- стенозы аортального и митрального клапанов;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка;
- сахарный диабет типов 1 и 2;
- ожирение 2-й степени и выше;
- нарушения функции печени (повышение аланинамино- и/или аспартатаминотрансферазы);
- тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические;
- ретинопатия 3–4-й степени;
- анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками;
- беременность, лактация.

Перед включением в исследование всем больным измеряли артериальное давление (АД), проводили лабораторное и инструментальное обследование уровня Hb и Ht на анализаторе МЕК 6410; калия крови – на ионоселективном анализаторе Microlyte 3+2; глюкозы в венозной плазме, липидного профиля, трансаминазы, билирубина, мочевой кислоты, креатинина – на биохимическом анализаторе ERBA XL 200. Были проведены: определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD; микроальбуминурии (МАУ) при помощи экспресс-диагностики для иммунологического полуколичественного определения тест-полосками для мочи Micral-Test; уровня общего тестостерона у мужчин и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у женщин на иммунохемилюминесцентном анализаторе LIAISON; общий анализ мочи; ЭКГ в 12 отведениях на аппарате Kenz 601; УЗИ почек, эхокардиоскопия и УЗ-функции эндотелия на аппарате LOGIC 3 EXPERT; тесты на когнитивную функцию (проба Шульте, заучивание 10 слов). Частота визитов составляла 1 раз в 2 нед ± 3 дня с целью измерения АД, регистрации нежелательных явлений, оценки соблюдения режима лечения, регистрации изменений сопутствующей терапии. По окончании 6 и 12-й недель исследования ± 3 дня были проведены дополнительно: СКФ по формуле MDRD, МАУ, УЗИ функции эндотелия, эхокардиоскопия, липидный профиль, калий крови, креатинин сыворотки, транаминазы, тесты на когнитивную функцию.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS 13.0. Данные представлены в виде средних величин и стандартного отклонения, медианы и межквартильного размаха, в виде процентного соотношения. Применялись непараметрические и параметрические критерии для независимых выборок. Достоверность различий между качественными показателями оценивали при помощи χ^2-критерия. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты

Сформированные группы мужчин и женщин были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям, а также по результатам лабораторных тестов.

Целевые уровни АД по окончании исследования были достигнуты во всех 4 группах. Под влиянием эналаприла и лозартана на различных этапах лечения АД изменяли по-разному. Если у женщин, начинающих лечение (1-й этап лечения), систолическое АД (САД) в большей степени снижалось при приеме лозартана в сравнении с эналаприлом (на 18,2±5,4% против 15,2±4,3%, p=0,02), то у женщин, продолжающих лечение (2-й этап лечения), САД снижалось одинаково как при приеме лозартана, так и эналаприла (15,2±4,1% против 16,3±3,0%, p=0,402). У мужчин достоверных различий в эффективности терапии эналаприлом и лозартаном ни на 1-м, ни на 2-м этапе лечения не обнаружено. Побочный эффект в виде сухого кашля при приеме эналаприла был зафиксирован у 1 мужчины и 2 женщин. В группе лозартана кашля не было.

При сравнении динамики АД в зависимости от пола найдено, что у мужчин и женщин имеет место еще ряд особенностей динамики АД при приеме лозартана и эналаприла на различных этапах лечения. У женщин, начинающих лечение (1-й этап), САД в большей степени снижалось, чем у мужчин на лозартане (на 18,2±5,4% против 14,6±4,6%, p=0,007) – рис. 1. В отличие от этого у женщин, продолжающих лечение (2-й этап), САД снижалось одинаково с мужчинами на лозартане (15,2±4,1% против 14,6±3,4%, p=0,613).

У начинающих и продолжающих лечение на лозартане женщин САД в большей степени снижалось по сравнению с мужчинами (на 17,1±5,1% против 14,6 ±4,1%, p=0,008) – рис. 2.

При проведении корреляционного анализа у женщин выявлена положительная связь средней силы между уровнем САД и возрастом (r=0,327; *p*=0,011), диастолического АД – ДАД (r=0,321; *p*=0,012), уровнем МАУ (r=0,592; *p*=0,0001), ФСГ (r=0,466; *p*=0,001) и отрицательная связь средней силы со СКФ (r=-0,395; *p*=0,002). При проведении корреляционного анализа у мужчин выявлена положительная связь средней силы между уровнем САД и возрастом (r=0,369; *p*=0,004), степенью АД (r=0,3; *p*=0,02), уровнем МАУ (r=0,266; *p*=0,04). Значимых корреляционных связей общего тестостерона с вышеперечисленными параметрами не обнаружено.

Обсуждение результатов

У начинающих терапию лозартаном женщин (1-й этап лечения) эффективнее снижалось САД по сравнению с женщинами, получавшими эналаприл, и мужчинами на лозартане. У продолжавших терапию лозартаном женщин (2-й этап лечения) отличий от женщин на эналаприле и мужчин на лозартане не наблюдалось. Это говорит о гендерных различиях в эффективности стартовой терапии ИАПФ и БРА, что необходимо учитывать при назначении лечения при впервые выявленной АГ у женщин 20–45 лет. Если же женщина гипотензивную терапию получает давно – ИАПФ и БРА одинаково эффективны. Различия в фармакокинетике лекарств у мужчин и женщин давно изучены [6]. Хотелось бы обратить внимание на некоторые из них. Одной из особенностей течения АГ у женщин является повышенная чувствительность тканевых ренин-ангиотензиновых систем (РАС) [8]. Открытие тканевых РАС показало, что генерация ангиотензина II (АТ II) может осуществляться альтернативными ферментными системами независимо от ренина и АПФ. АТ II может вырабатываться из ангиотензиногена с помощью таких энзимов, как тканевой активатор плазминогена, катепсин G, тонин. Кроме того, переход АТ I в АТ II может происходить под влиянием не только АПФ, но и других сериновых протеаз – химаз. Известно, что в различных тканях и органах преобладает или классический (через АПФ), или альтернативный путь образования АТ II. Оказалось, что в правых отделах сердца доминирует образование АТ II через АПФ, в то время как в левых отделах сердца – через химазный путь. В кровеносных сосудах АТ II генерируется в адвентиции, во многом определяющем жесткость сосуда в основном через химазный путь, а в эндотелии наблюдается одинаковая активность двух путей образования АТ II [9]. Возможно, с этим связана большая эффективность БРА в качестве гипотензивной стартовой терапии у женщин, чем ИАПФ.

Установлены половые различия в активности ферментов системы цитохрома Р-450 [10]. В наибольшей степени с фармакогенетической точки зрения охарактеризована система цитохрома Р-450, на долю которой приходится до 95% ферментных реакций I фазы лекарственного метаболизма [11]. У мужчин более высокая активность ферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, у женщин – CYP3A4 [10]. У лозартана имеется наиболее высокое сродство к изоферментам цитохрома Р-450 2С9 и 3А4 [12]. Активный метаболит эналаприла – эналаприлат (продукт гидролиза в печени в присутствии фермента цитохрома Р-450 3А4) [13].

Различия в уровне гормонов у мужчин и женщин могут влиять на всасывание и элиминацию лекарств [6]. Доказано, что эстрогены и прогестины вступают во взаимодействие со многими лекарствами, применяемыми при ССЗ, путем ингибирования системы ферментов CYP или повышения активности глюкуронидаз. Прогестогены и эстрогены ингибируют многие ферменты системы цитохрома Р-450 (в том числе CYP2C9, 3A4, 2C19) [14]. CYP3A4 является основным ферментом при метаболизме тестостерона (вместе с CYP2C9 и CYP2C19) [15]. Итак, у женщин активность CYP3A4 выше, чем у мужчин, что обеспечивает быстрый клиренс эналаприла и лозартана, метаболизируемых данным цитохромом. Но CYP3A4 также участвует в метаболизме половых гормонов, поэтому возможно взаимное влияние ингибиторов РАС и половых гормонов, объясняющее различия в эффективности гипотензивной терапии. Таким образом, установлено, что учет пола пациента способен повысить эффективность гипотензивной терапии на 60% [16].

У женщин и мужчин прослеживаются положительные зависимости САД и возраста, САД и уровня МАУ. С возрастом происходит повышение АД: САД – до 70–80 лет, ДАД – до 50–60 лет [17]. Следует отметить изменения в сердечно-сосудистой системе при старении – потеря эластичности стенок артерий и отложение в них коллагена, гликозаминогликанов, кальция [18]. МАУ является чувствительным показателем поражения клубочкового аппарата почек при АГ [19].

Интересен факт корреляции ФСГ и САД у женщин. У мужчин зависимость между общим тестостероном и САД отсутствует, поэтому можно говорить о том, что женские половые гормоны непосредственно участвуют в патогенезе АГ, тогда как мужские половые гормоны не оказывают влияния на уровень АД либо нужен другой, более чувствительный показатель, чем уровень общего тестостерона, например свободный тестостерон.

Снижение уровня женских половых гормонов является важным, но не единственным фактором развития АГ у женщин. Важную роль может играть и увеличение уровня андрогенов в крови [20]. Результаты некоторых работ свидетельствуют о наличии взаимосвязи между сниженным уровнем тестостерона, выраженностью атеросклероза и кардиоваскулярной патологией у мужчин. В работе Phillips и соавт. (1994 г.) получена корреляция между уровнем свободного тестостерона и степени окклюзии коронарных артерий. L.Sieminska и соавт. (2003 г.) доказали, что уровень свободного тестостерона достоверно ниже у мужчин с коронарным атеросклерозом. M.Muller. и соавт. (2004 г.) выявили, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины комплекса интима–медиа сонной артерии [21].

Заключение

БРА лозартан (Лориста, КРКА) в качестве гипотензивной терапии эффективнее у женщин в возрасте 20–45 лет по сравнению с мужчинами. Лозартан в качестве стартовой гипотензивной терапии эффективнее, чем эналаприл у женщин в возрасте 20–45 лет. Эналаприл и лозартан одинаково эффективны у женщин, продолжающих гипотензивную терапию. У обоих полов прослеживается прямая зависимость изменений АД с возрастом и ранним маркером поражения почек – МАУ. Женский гормон (ФСГ) изменяется соответственно с уровнем АД. У мужчин зависимость между общим тестостероном и САД отсутствует.

Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации ВНОК, 2011.
2. Шальнова СА., Деев АД., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Проф. заб. и укр. здоровья. 2001; 2: 3–7.
3. McCarron P, Smith GD, Okasha M et al. Blood pressure in young adulthood and mortality from cardiovascular disease. Lancet 2000; 355: 1430–4.
4. Legato M. Gender and the heart: sex-specific differences in normal anatomy and physiology. Gend Specif Med 2000; 3: 15–8.
5. Jochmann N, Stangl K et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. Eur Heart 2005; 26: 1585–95.
6. Прохорович ЕА., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертонии у женщин. Трудный пациент. 2006; 8: 13–7.
7. Hudson M, Rahme E, Behlouli H et al. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure: A population study. Heart Fail 2007; 9: 602–9.
8. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. Проблемы женского здоровья. 2009; 3 (4): 59.
9. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления терапии в современной кардиологии. Рус.мед. журн. 2000; 8 (5): 214–7.
10. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P-450 3A substrates. Clin Pharmacokinet 2005; 44: 33–60.
11. Berg MJ. Гендерная специфичность лекарств: фармакологические различия между мужчинами и женщинами. Фарматека. 2000; 5 (41).
12. Sica DA, Gehr TW, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. Clin Pharmacokinet 2005; 44 (8): 797–814.
13. Triplitt C. Drug interactions of medications commonly used in diabetes. Diabetes Spectrum 2006; 19 (4): 202–11.
14. Laine K, Yasar U. A screening study on the liability of eight different female sex steroids to inhibit CYP2C9, 2C19 and 3A4 activities in human liver microsomes. Pharmacol Toxicol 2003; 93 (2): 77–81.
15. Man H-C, Paul L. Characterization of testosterone 11 β-hydroxylation catalyzed by human liver microsomal cytochromes P-450. DMD 2005; 33 (6): 714–8.
16. Колбасова Т. С учетом гендерных различий. Медицинский вестн. 2010; 6 (511): 20.
17. Мищенко ЛА. Артериальная гипертензия в пожилом возрасте. Здоровье Украины. 2006; 18.
18. Жданова О.Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых людей. Артериальная гипертензия. 2002; 8 (5): 181–4.
19. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Национальные рекомендации ВНОК. Прил. 3. Кардиоваск. тер. и профилакт. 2008; 7 (6).
20. Морозова Т.Е., Сюмакова С.А. Артериальная гипертония и постменопауза: возможности ИАПФ эналаприла. Системные гипертензии. 2007; 2: 15–19.
21. Верткин АЛ., Аринина Е.Н. и др. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания. Рус.мед. журн. 2008; 16 (спец. выпуск): 17–21.

Роль силденафила в лечении больных легочной артериальной гипертензией

Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова
Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме
Ключевым звеном патогенеза легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) является дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами и активацией системы свертывания крови, что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения и повышению легочного сосудистого сопротивления. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) улучшают функциональные возможности больных ЛАГ, показатели легочной гемодинамики, уменьшают выраженность ремоделирования легочных сосудов. Силденафила цитрат (Ревацио®, «Пфайзер») – единственный представитель класса ИФДЭ-5, одобренный для лечения больных ЛАГ в нашей стране. Механизм его действия связан с нарушением деградации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) вследствие ингибирования ФДЭ-5, что приводит к вазодилатирующему эффекту за счет расслабления гладкомышечных клеток легочных сосудов и активации калиевых каналов под действием цГМФ, а также антипролиферативному эффекту за счет активации цГМФ-зависимых пептидных киназ.
В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил у больных с идиопатической ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, при тромбоэмболии легочной артерии в разовых дозах 25–75 мг 2–3 раза в сутки улучшал легочную гемодинамику и толерантность к физическим нагрузкам.
В рандомизированном исследовании SUPER-1 у 278 больных ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки (SUPER-2). В клинической практике часто требуется повышение дозы до 40–80 мг 3 раза в сутки. В исследовании PACES изучалась эффективность силденафила в сочетании с внутривенным эпопростенолом.
Ключевые слова: *легочная артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, оксид азота, цГМФ, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, силденафил.*

Role of sildenafil in the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension
T.V.Martynyuk, E.I.Chazova

Summary
The key component of the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (PAH) is endothelial dysfunction with imbalance between vasodilators and vasoconstrictors and activation of the blood coagulation system, which gives rise to pulmonary vascular remodeling and enhanced pulmonary vascular resistance. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors (PDE5i) improve functional capacities in patients with PAH and pulmonary hemodynamic parameters and reduce the degree of pulmonary vascular remodeling. Sindenafil citrate (Ravacio®, Pfizer) is the only representative of the PDE5i class, which has been approved for the treatment of PAH in our country. The mechanism of its action is associated with impaired cyclic guanosine monophosphate (cGMP) degradation due to the inhibition of PDE5, which results in a vasodilatory effect, by relaxing the smooth muscle cells of pulmonary vessels and activating the potassium channels under the action of cGMP, and in an antiproliferative effect, by activating cGMP-dependent peptide kinases.
In uncontrolled clinical trials, sildenafil given in single doses of 25–75 mg twice-thrice daily improved pulmonary hemodynamics and physical exercise tolerance in pulmonary artery thromboembolism in patients with idiopathic PAH and PAH associated with systemic connective tissue diseases or congenital heart diseases.
In a SUPER-1 randomized trial, 278 PAH patients taking sildenafil citrate in doses of 20, 40, and 80 thrice daily were observed to have clinical improvement and better hemodynamics and physical exercise tolerance. The approved dose of the drug is 20 mg thrice daily. However, the stable therapeutic effect was noted only when the dose of 80 mg thrice daily (SUPER-2) was used. In clinical practice, its dose must be frequently increased up to 40–80 mg thrice daily. A PACES trial studied the efficacy of sildenafil in combination with intravenous epoprostenol.
Key words: *pulmonary arterial, endothelial dysfunction, nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil.*

Сведения об авторах
Мартынюк Тамила Витальевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАМН, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом, которое проявляется выраженным снижением толерантности к физическим нагрузкам, нарастающей одышкой, дисфункцией и декомпенсацией правого желудочка [1, 2]. Ключевым звеном патогенеза ЛАГ является дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами и активацией системы свертывания крови, что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения и повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) [1, 3] (рис. 1).

Выявление потенциальных мишеней для терапевтического воздействия и проведения значительного количества рандомизированных исследований с препаратами патогенетической терапии *привело к внедрению в клиническую практику 8 лекарственных средств с различными механизмами действия и путями назначения, что существенно улучшило возможности лечения больных ЛАГ* [1–3] (рис. 2).

В последние годы на основании ряда экспериментальных и клинических исследований ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) рассматриваются в качестве важнейшего подхода к патогенетической терапии ЛАГ. ИФДЭ-5 улучшают показатели легочной гемодинамики, уменьшают выраженность ремоделирования легочных сосудов, улучшают функциональные возможности больных ЛАГ [1, 3].

В 2005 г. для лечения больных ЛАГ с II–IV функциональным классом – ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ) Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) был одобрен первый препарат из этого группы – силденафила цитрат (Ревацио®) в дозе 20 мг 3 раза в сутки с целью улучшения переносимости физических нагрузок. В 2009 г. в Европе для лечения этой категории пациентов был одобрен второй представитель этого класса – тадалафил в суточной дозе 20–40 мг/сут. В нашей стране с 2011 г. единственным ИФДЭ-5 для лечения больных ЛАГ, одобренным Фармкомитетом РФ, является препарат силденафила цитрат (Ревацио®, «Пфайзер»).

В этом обзоре рассматривается механизм действия силденафила, особенности фармакокинетики и клинический опыт, связанный с применением препарата и сформировавший его доказательную базу у больных ЛАГ.

Механизм действия

Силденафил как селективный ИФДЭ-5 воздействует на NO-зависимый путь вазодилатации легочных сосудов. Оксид азота – NO (эндотелиальный фактор релаксации) является мощным эндогенным вазодилататором, который синтезируется эндотелиальными клетками и оказы-

Рис. 1. Дисфункция эндотелия – ключевой патогенетический механизм.

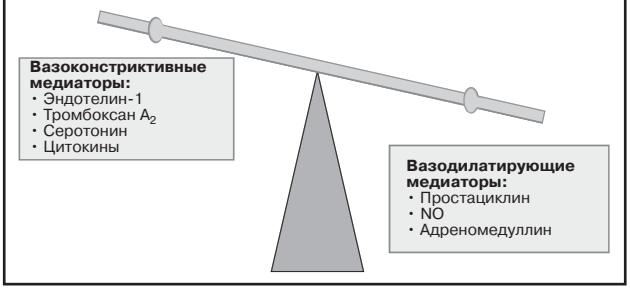
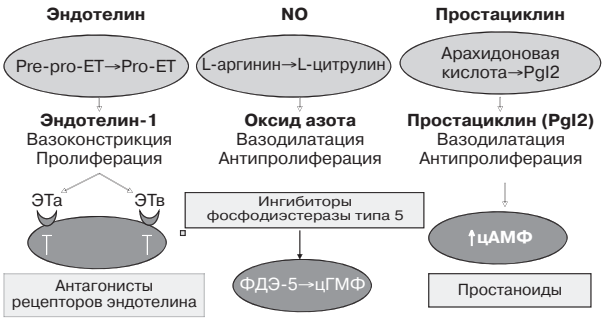


Рис. 2. Основные мишени терапии.



Адаптировано: M.Humbert et al. N Engl J Med 2004; 351: 1425–36.

Рис. 3. Механизм действия ИФДЭ-5 при легочной гипертензии.

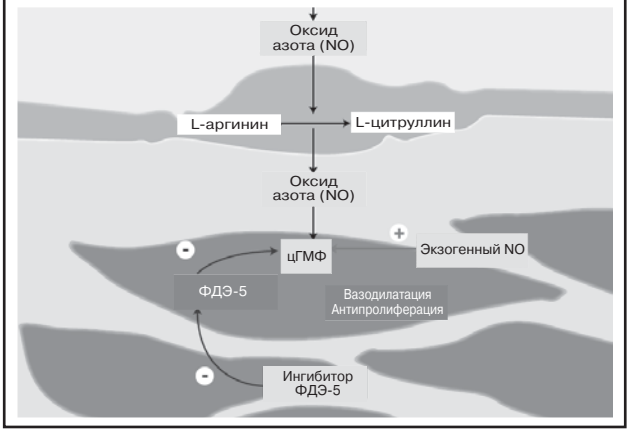


Таблица 1. Относительная селективность силденафила в отношении различных изоферментов ФДЭ

Изоферменты ФДЭ	Относительная селективность
ФДЭ-5	1
ФДЭ-6	1/10
ФДЭ-1	1/80
ФДЭ-2, 4, 7, 8, 9, 10, 11	более 1/700
ФДЭ-3	1/4000

вает эффект за счет повышения внутриклеточного содержания циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) [2]. Последний вызывает релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК) вследствие открытия кальциевых каналов. Деградация (гидролиз) цГМФ осуществляется цГМФ-специфичными ФДЭ (рис. 3).

ФДЭ – это семейство ферментов, осуществляющих инактивацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и цГМФ – вторых мессенджеров простациклина и оксида азота. Изоферменты ФДЭ представлены в органах и тканях различным образом. Так, ФДЭ-5 локализуется главным образом в легких. В легочных сосудах активность ФДЭ-5 крайне высока, что подтверждается данными как экспериментальных, так и клинических исследований. У больных ЛАГ отмечается повышенная экспрессия этого фермента в легочной ткани. ФДЭ-5 вызывает селективную деградацию цГМФ, превращая его в неактивную форму. Ингибирование ФДЭ-5 оказывает вазодилатирующий эффект, уменьшает синтез ДНК и пролиферацию ГМК, влияет на процессы апоптоза клеток, что свидетельствует о его влиянии на регресс процессов ремоделирования легочных сосудов. Таким образом, цГМФ рассматривается как своеобразная мишень при ЛАГ.

Силденафила цитрат, исследуемый на протяжении десятилетия, является наиболее изученным представителем этого класса лекарственных препаратов. In vitro его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит таковую по сравнению с другими известными изоформами ФДЭ (в 10 раз – ФДЭ-6, более чем в 80 раз – ФДЭ-1, более чем в 700 раз – ФДЭ-2, ФДЭ-4, ФДЭ-7, ФДЭ-11) [4]. Силденафил примерно в 4 тыс. раз более активен в отношении ФДЭ-5, чем ФДЭ-3 – цАМФ – специфической ФДЭ, участвующей в сокращении миокарда (табл. 1).

Основные эффекты силденафила:

- *Вазодилатирующий эффект* реализуется за счет расслабления ГМК легочных сосудов и активации калиевых каналов под действием цГМФ.
- *Антипролиферативный эффект* за счет активации цГМФ-зависимых пептидных киназ.

Фармакокинетические особенности силденафила

Силденафил быстро всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 30–120 мин (медиана – 60 мин) при приеме препарата натощак. Абсолютная биодоступность составляет 41% (25–63%). При приеме силденафила 3 раза в день в диапазоне дозы 20–40 мг AUC and C_{max} повышаются пропорционально дозе [4].

У больных ЛАГ биодоступность силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки при приеме натощак выше – 43% (90% ДИ 27–60). При одновременном приеме с жирной пищей скорость абсорбции замедляется с временной отсрочкой T_{max} примерно на 60 мин и снижением C_{max} на 29%. При этом степень всасывания существенно не снижается (табл. 2).

Связь силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96% и не зависит от общей концентрации силденафила.

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P-450 CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (минорный путь). Основной циркулирующий активный метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Период полувыведения силденафила составляет 3–5 ч. При приеме внутрь силденафил выводится в виде метаболитов через кишечник (около 80% дозы) и в меньшей степени – через почки (около 13% дозы).

У пожилых больных коррекции дозы силденафила не требуется.

При нарушении функции почек в случае легкой и умеренной почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после 1-кратного приема 50 мг у здоровых добровольцев не нарушалась. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к увеличению AUC (100%) и C_{max} (88%) по сравнению с таковыми у добровольцев без значимых нарушений функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью AUC и C_{max} N-деметильного метаболита силденафила выше на 200 и 79% соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

При нарушении функции печени у добровольцев с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени (по классификации Чайлд–Пью класс А, В) клиренс силденафила снижался, в результате чего увеличивались показатели AUC (85%) и C_{max} (47%) по сравнению с пока-

зателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Данных о фармакокинетике силденафила при тяжелой печеночной недостаточности (по классификации Чайлд–Пью класс С) не имеется.

Важно помнить о ***противопоказаниях к назначению силденафила***. Это наличие легочной вено-окклюзионной болезни, совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме, совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в том числе кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром), потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит); тяжелое нарушение функции печени (по классификации Чайлд–Пью класс С); инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление – АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.); лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились); повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Важнейшие ***лекарственные взаимодействия*** силденафила у больных ЛАГ представлены в табл. 3 [2, 3].

Ключевые клинические исследования с силденафилом у больных ЛАГ

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, демонстрирующие хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных ЛАГ. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ), ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), врожденными пороками сердца (ВПС), при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) в разовых дозах 25–75 мг 2–3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики и толерантности к физическим нагрузкам [5–9]. Интерес представляют клинические исследования SUPER-1 и SUPER-2, посвященные изучению эффективности и безопасности силденафила при ЛАГ (табл. 4).

В рандомизированном исследовании SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) по оценке эффективности и безопасности терапии силденафилом в течение 12 нед были включены 278 больных ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, а также ЛАГ после хирургической коррекции ВПС – системно-легочных шунтов [1, 10]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в следующие группы лечения: силденафил 20 мг, силденафил 40 мг, силденафил 80 мг или плацебо – с приемом препаратов 3 раза в сутки (рис. 4).

Больные включались в исследование при сохранении клинической симптоматики ЛАГ, несмотря на проводимую традиционную терапию (вазодилататоры, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия). При этом дистанция по данным теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) должна была составлять 100–450 м, гемодинамические параметры в покое составляли $ДЛА_{ср.}$ ≥25 мм рт. ст. и давление заклинивания в ЛА менее 15 мм рт. ст. В период включения больные не должны были получать простаноиды, бозентан и L-аргинин.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности терапии силденафилом было изменение переносимости физических нагрузок (по данным Т6МХ) к 12-й неделе наблюдения по сравнению с исходным. ***Вторичными конечными точками*** явились: динамика среднего ДЛА ($ДЛА_{ср.}$), индекса одышки по Боргу, ФК (ВОЗ), а также время до развития клинического ухудшения (смерть, потребность в трансплантации легких, госпитализации по поводу ЛАГ для инициации или назначения дополнительной терапии ЛАГ – эпопростенол или бозентан).

На момент включения, как видно из табл. 5, группы лечения пациентов были сопоставимы по основным ха-

Таблица 2. Фармакокинетические особенности силденафила

Лекарственное средство, средняя терапевтическая доза (мг/сут)/кратность	Абсолютная биодоступность	C_{max}, нг/мл	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Выведение, %
Силденафила цитрат 60–240/3	41	450	...1	4	CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь)	Желудочно-кишечный тракт – 80%, почки – 13%

Таблица 3. Потенциальные лекарственные взаимодействия силденафила при терапии больных ЛАГ

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия	Взаимодействующее лекарство	Результат взаимодействия и рекомендации
Силденафил	Субстрат CYP3A4	Бозентан	Концентрация силденафила снижается на 50%, концентрация бозентана повышается на 50%. Коррекции доз препаратов может не потребоваться
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Может увеличиться концентрация Симвастатина/Аторвастатина. Возможно увеличение риска рабдомиолиза. Концентрация силденафила может повышаться
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы протеаз ВИЧ	Ритонавир и саквинавир значительно повышают концентрацию силденафила. Требуется коррекция дозы последнего
	Индуктор CYP3A4	Фенитоин	Концентрация силденафила может снижаться
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	Повышается концентрация силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего
	Субстрат CYP3A4	Кетоназол	Повышается концентрация силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего
	Субстрат CYP3A4	Циметидин	Повышается концентрация силденафила. Как правило, не требуется коррекции дозы последнего
	цГМФ	Нитраты, никорандил	Выраженная системная гипотония, сочетание противопоказано

Таблица 4. Клинические исследования SUPER-1 и SUPER-2

Исследование	Дизайн	Результаты	Количество пациентов	Длительность
SUPER-1	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование	**Первичная конечная точка:** дистанция в Т6МХ **Вторичные конечные точки:** • Гемодинамические параметры • ФК • Индекс по Боргу • Время до развития клинического ухудшения	278	12 нед
SUPER-2	Открытое исследование, продолжение SUPER-1	Безопасность при длительном лечении Т6МХ ФК (ВОЗ) Выживаемость	259	156 нед (3 года)

рактеристикам. В исследовании преобладали больные ИЛГ (60%), большинство больных имели II и III ФК (93–100%) [4].

В результате 12-недельной терапии силденафилом (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) достоверно по сравнению с плацебо увеличивалась дистанция в Т6МХ (p<0,001) – рис. 5.

К 12-й неделе лечения плацебо-корригированный прирост дистанции в Т6МХ составил для силденафила 20 мг – 45 м (p<0,001), для силденафила 40 мг – 46 м (p<0,001), для силденафила 80 мг – 50 м (p<0,001). Назначение более высоких доз силденафила не сопровождалось достоверными различиями в дистанции в Т6МХ. Следует отметить быстрый эффект терапии силденафилом: увеличение дистанции в Т6МХ отмечалось уже к 4-й неделе лечения [4, 10].

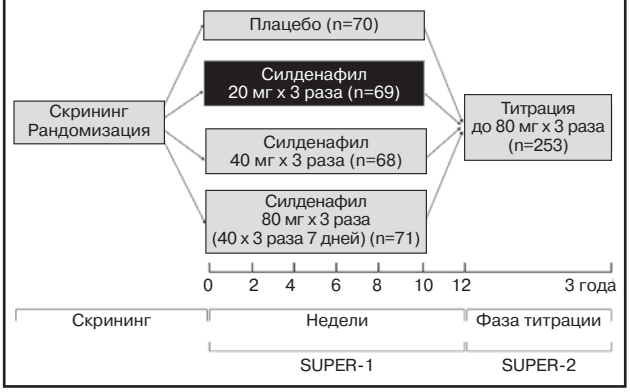
Лечение силденафилом (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) по сравнению с плацебо улучшало показатели гемодинамики ($ДЛА_{ср.}$, ЛСС, СИ) к 12-й неделе наблюдения (табл. 6). Улучшение других гемодинамических параметров было незначительным.

$ДЛА_{ср.}$, ЛСС, СИ на фоне 12-недельной терапии силденафилом (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) достоверно улучшались при применении всех трех дозировок силденафила по сравнению с плацебо. Вместе с тем при применении более высоких доз силденафила выраженность положительной динамики увеличивалась. Силденафил (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) не оказывал существенного влияния на индекс одышки по Боргу и время до развития клинического ухудшения.

Таким образом, в результате исследования SUPER-1 было показано, что силденафил существенно улучшал переносимость физических нагрузок по данным Т6МХ и гемодинамические параметры у больных ИЛГ и ЛАГ на фоне СЗСТ и после хирургической коррекции ВПС вследствие системно-легочных шунтов. Эффективность (первичная конечная точка) и безопасность терапии силденафилом к 12-й неделе не зависела от дозы. Побочные эффекты были выражены незначительно во всех группах лечения. Лабораторные тесты значимо не менялись. Не было случаев смерти больных ЛАГ, связанных с приемом силденафила. Ограничением исследования явилось то, что в него включались исключительно больные ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции ВПС. Больные ЛАГ другой этиологии (ВИЧ, портолегочная гипертония, ЛАГ на фоне неоперированных ВПС) в исследование не включались.

Все пациенты, завершившие 12-недельный период наблюдения в исследовании SUPER-1 и соответствующие критериям длительного наблюдения, включались в от-

Рис. 4. Дизайн исследований SUPER-1 и SUPER-2.



крытое длительное исследование **(SUPER-2)** с приемом силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки [14]. 259 больным, исходно получавшим силденафил 20, 40 или 80 мг 3 раза или плацебо, в заключении SUPER-1 назначался силденафил 80 мг 3 раза. При появлении нежелательных явлений допускалось снижение дозы до 40 мг 3 раза. При клиническом ухудшении ЛАГ больные могли дополнительно получать простациклин и бозентан.

Дистанция в Т6МХ оставалась стабильной в течение 1 года. Через 3 года у 46% больных дистанция в Т6МХ оставалась стабильной или увеличивалась (рис. 6).

Через 3 года лечения силденафилом большинство (60,2%) больных находились в стабильном (31%) или улучшали функциональный статус (у 25,4 и 3,6% больных соответственно ФК улучшился на 1 или 2 по сравнению с исходным). Выживаемость в течение 1 года (Каплан–Мейер) составила 94% через 1 год, 79% – через 3 года (рис. 7).

Особенностями исследования явилось отсутствие контрольной группы и использование у большинства больных дозы силденафила 240 мг/сут.

В течение 3-летнего периода наблюдения не отмечалось клинически значимых нежелательных явлений. Большинство побочных явлений были выражены незначительно или имели умеренную выраженность (головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, нарушение зрения, боли в животе) и обусловлены, за исключением нарушений зрения, блокадой ФДЭ-5. ИФДЭ-5 не оказывают влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка. Предполагаемым механизмом нарушения цветного зрения считают угнетение ФДЭ-6, которая участвует в процессе светопередачи в сетчатке. Наиболее ча-

Таблица 5. Исходные характеристики пациентов с ЛАГ в исследовании SUPER-1

Характеристики	Плацебо (n=70)	Силденафил 20 мг (n=69)	Силденафил 40 мг (n=67)	Силденафил 80 мг (n=71)
Демографические особенности				
Женщины, n (%)	57 (81)	49 (71)	47 (70)	56 (79)
Европеоидная раса, n (%)	61 (87)	59 (86)	58 (87)	58 (82)
Возраст, лет (mean±SD)	49±17	47±14	51±15	48±15
Масса тела, кг (mean±SD)	74±19	71±17	75±17	71±17
Этиология ЛАГ, n (%)				
ИЛГ	42 (60)	44 (64)	43 (64)	46 (65)
ЛАГ-СЗСТ	22 (31)	21 (30)	20 (30)	21 (29)
ЛАГ-ВПС	6 (9)	4 (6)	4 (6)	4 (6)
Параметры эффективности				
Дистанция в Т6МХ, м (mean±SD)	344±79	347±90	345±77	339±79
ФК (ВОЗ), % **I** **II** **III** **IV**	 1 (1) 32 (46) 34 (49) 3 (4)	 0 (0) 24 (35) 40 (58) 5 (7)	 0 (0) 23 (34) 44 (66) 0 (0)	 0 (0) 28 (39) 42 (59) 1 (1)
$ДЛА_{ср.}$, мм рт. ст.	56±16	54±13	49±13	52±16
СИ (л/мин/м²)	2,2±0,6	2,4±0,7	2,3±0,7	2,5±0,8
ЛСС (дин×сек×см$^{-5}$)	1051±512	987±464	869±438	918±601
$ДПП_{ср.}$, мм рт. ст.	9±4	8±5	9±6	9±5

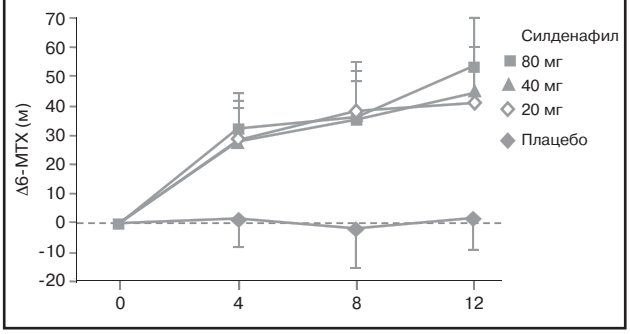
Примечание. ЛАГ-СЗСТ – ЛАГ на фоне СЗСТ; ЛАГ-ВПС – ЛАГ вследствие ВПС; $ДЛА_{ср.}$ – среднее давление в легочной артерии; СИ – сердечный индекс; $ДПП_{ср.}$ – среднее давление в правом предсердии.

Таблица. 6. Динамика параметров гемодинамики у пациентов с ЛАГ* в исследовании SUPER-1

Параметры	Плацебо (n=65)	Силденафил 20 мг (n=65)	Силденафил 40 мг (n=63)	Силденафил 80 мг (n=65)
ЧСС (уд/мин)	-1,3	3,7 (p=0,18)	3,3 (p=0,27)	4,7 (p=0,05)
$ДЛА_{ср.}$, мм рт. ст.	0,6	2,1 (p=0,04)	2,6 (p=0,01)	4,7 (p<0,001)
СИ (л/мин/м²)	0,02	0,21 (p=0,06)	0,24 (p=0,03)	0,37 (p=0,001)
ЛСС (дин×сек×см$^{-5}$)	49	122 (p=0,01)	143 (p=0,01)	261 (p<0,001)
$ДПП_{ср.}$, мм рт. ст.	0,3	0,8 (p=0,19)	1,1 (p=0,10)	1,0 (p=0,11)

*Количество больных в группах лечения уменьшилось из-за отсутствия данных.

Рис. 5. Динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы в исследовании SUPER-1*.



*Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, 278 больных (ИЛГ, ЛАГ ассоциированная с СЗСТ, ВПС), 12 нед, 20 или 40 или 80 мг х 3 раза в день.

Рис. 6. Стабильность дистанции Т6МХ у больных ЛАГ в течение 3 лет в исследовании SUPER-2.

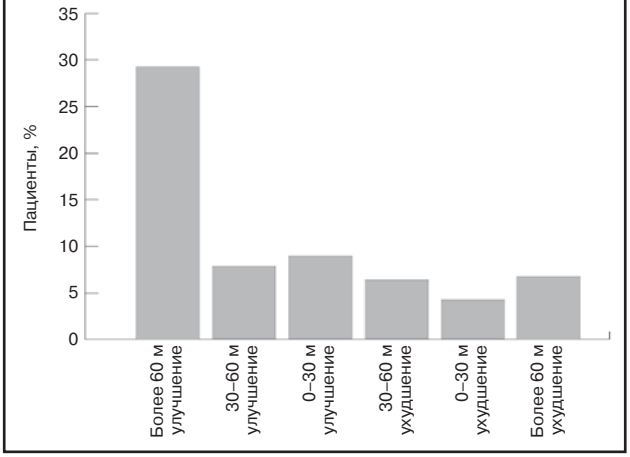
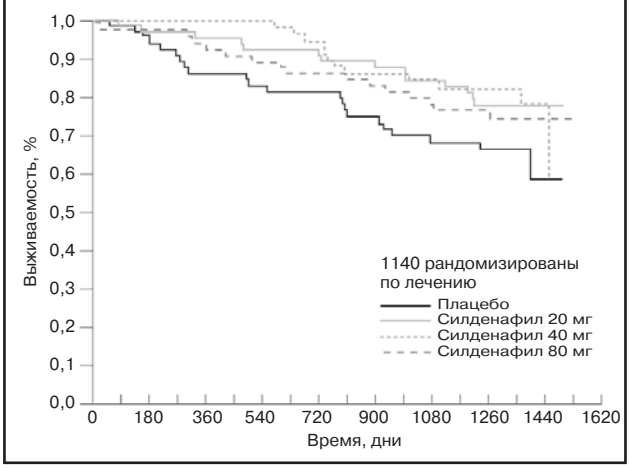


Рис. 7. Исследование SUPER-2: выживаемость больных ЛАГ в течение 3 лет.



сто нарушения зрения возникают у больных старше 50 лет, с длительным анамнезом курения, сопутствующим сахарным диабетом, артериальной гипертонией, атеросклерозом [4].

Представляют интерес клинические исследования у больных ЛАГ, посвященные изучению возможностей комбинированной патогенетической терапии, включающей силденафил. В исследовании PACES-1 (Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil) изучалась эффективность силденафила в сочетании с внутривенным эпопростенолом [2, 12]. В 16-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах были включены 267 больных, получавших длительную внутривенную терапию эпопростенолом в течение как минимум 3 мес, при этом доза препарата должна была быть стабильной в течение 4 нед до рандомизации. 131 пациент в исследовании получал плацебо и эпопростенол; 134 пациента с легочной гипертензией в дополнение к эпопростенолу получали силденафил 20 мг 3 раза в сутки (в течение первых 4 нед) с титрацией до 80 мг 3 раза в сутки (в течение последующих 8 нед).

Первичной конечной точкой явилось изменение дистанции в Т6МХ, ***вторичными конечными точками*** – индекс по Боргу, гемодинамические параметры, время до развития клинического ухудшения.

В результате исследования PACES-1 было показано, что присоединение силденафила к длительной внутривенной терапии эпопростенолом приводило к улучшению переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров и качества жизни, увеличению времени до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ. К 16-й неделе лечения больные в группе силденафила имели больший прирост дистанции в Т6МХ по сравнению с плацебо (+29,8 и +1,0 м соответственно; p<0,001). Позитивный эффект комбинированной терапии на толерантность к физическим нагрузкам был особенно выраженным у больных ЛАГ при величине исходной дистанции в Т6МХ⩾325 м. Комбинированная терапия оказывала позитивный эффект на гемодинамические параметры в пользу силденафила по сравнению с плацебо. $ДЛА_{ср.}$, (-2,8 мм рт. ст.), ЛСС (-150,6 дин×сек×$см^{-5}$), сердечный выброс (+0,9 л/мин).

242 пациента с ЛАГ, завершившие участие в исследовании PACES-1, продолжали лечение силденафилом и внутривенным эпопростенолом в течение 3-летнего открытого исследования PACES-2 [1, 12]. Добавление силденафила к внутривенному эпопростенолу приводило к улучшению или не изменяло дистанцию в Т6МХ у 59, 44 и 33% пациентов к 1, 2, и 3-му году наблюдения соответственно. ФК улучшился или не изменился у 74, 59 и 46% пациентов к 1, 2, и 3-му году соответственно. Комбинированная терапия силденафилом и эпопростенолом характеризовалась хорошей переносимостью у больных ЛАГ.

За рубежом в 2009 г. для больных ЛАГ появился силденафил (Ревацио®) в виде раствора для внутривенных инъекций. Препарат необходим для больных ЛАГ, которые находятся в стабильном клиническом и гемодинамическом состоянии, но временно не способны продолжать пероральный прием силденафила [4]. Рекомендуемая доза силденафила 10 мг (содержится в 12,5 мл) 3 раза в день назначается в виде болюсной инъекции.

В нашей стране силденафила цитрат (Ревацио®) зарегистрирован по показанию «легочная гипертензия». Этот препарат позволяет улучшить физические возможности больных и предотвратить клиническое ухудшение у больных старше 18 лет ЛАГ (II–IV ФК по классификации ВОЗ) или ХТЭЛГ. Рекомендованная доза силденафила в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии составляет 20 мг 3 раза в сутки. В клинической практике часто требуется повышение дозы до 40–80 мг 3 раза в сутки. Внедрение в клиническую практику силденафила – лекарственного препарата с патогенетическим воздействием является важным приобретением для российских пациентов, страдающих легочной гипертензией, и будет способствовать прогрессу в лечении этого тяжелого недуга.

Литература

1. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. ВНОК, 2007.
2. Чазова И.Е., Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В. Новые возможности в лечении больных легочной артериальной гипертензией: Европейские рекомендации 2009 г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 2: 86–99.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493–537.
4. Pfizer Inc. FDA Approves Pfizer's Revatio as treatment for pulmonary arterial hypertension.
http://www.pfizer.com/pfizer/are/news_releases_2005

5. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in pulmonary hypertension. N Engl J Med 2000; 343: 1342.
6. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2005; 99 (1): 91–5.
7. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. Ann Pharmacother 2005; 39 (5): 869–84.
8. Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. Chest 2003; 123 (4): 989–92.
9. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2003; 108: 2066–9.
10. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353 (20): 2148–57.
11. Rubin LJ, Fleming T, GaliП N et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension. CHEST 2011; 140 (5): 1274–83.
12. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 150 (1): 63.

Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертонии

И.В.Атюнина, Е.В.Ощепкова, А.А.Федорович, В.А.Дмитриев, О.В.Гущина, В.Н.Титов, А.Н.Рогоза
ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ

Резюме
Цель: *изучить взаимосвязь эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла и мочевой кислоты у больных артериальной гипертонией (АГ).*
Материалы и методы. *Обследовали 28 человек в возрасте 18–64 лет, из них 9 практически здоровых добровольцев и 19 больных АГ 1-й степени (без антигипертензивной терапии в течение 2 нед до исследования). Проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), определяли содержание мочевой кислоты сыворотки крови, изучали показатели микроциркуляции кожи с помощью лазерной допплеровской флоуметрии исходно и при проведении окклюзионной пробы (ОП).*
Результаты. *Достоверных различий между показателями активности параметров микроциркуляции исходно и при проведении ОП между больными АГ и группой контроля выявлено не было. При сопоставлении «эндотелиальных» показателей микроциркуляции и содержанием мочевой кислоты сыворотки крови в группе больных АГ выявлена отрицательная взаимосвязь. При проведении ОП выявлено снижение резерва вазодилатации у больных АГ с более высоким уровнем мочевой кислоты. В группе контроля подобные взаимосвязи не выявлены.*
Заключение. *Спектральный анализ показателей динамики кровотока микроциркуляторного русла демонстрирует взаимосвязь с потенциальным повреждающим фактором – мочевой кислотой. Полученные данные подтверждают гипотезу, свидетельствующую об участии мочевой кислоты в патогенезе эндотелиальной дисфункции и АГ.*
Ключевые слова: *мочевая кислота, лазерная допплеровская флоуметрия, микроциркуляция, функция эндотелия, окклюзионная проба, артериальная гипертония.*

Uric acid and endothelial function in patients with microvascular in the early stages of arterial hypertension
I.V.Atyunina, E.V.Oschepkova, A.A.Fedorovich, V.A.Dmitriev, O.V.Gushina, V.N.Titov, A.N.Rogoza

Summary
Aim: *to study the relationship of endothelial microvascular function and uric acid in hypertensive patients.*
Material and methods. *Examined 28 people aged 18–64 years, of which 9 healthy volunteers and 19 patients with mild EH (without antihypertensive therapy during the two weeks before the study). Performed 24-hs blood pressure monitoring, serum uric acid was defined. Studied the figures of skin microcirculation with laser Doppler flowmetry at baseline and during occlusion test.*
Results. *No significant differences between the indicators of activity of microcirculation parameters at baseline and during occlusion tests between patients with hypertension and the control group was identified. In comparing the «endothelial» indicators of microcirculation and uric acid in blood serum in patients with hypertension detected a negative relationship. The occlusion test showed a reduction in reserve vasodilation in hypertensive patients with higher levels of uric acid. In the control group these relationships were not identified.*
Conclusion. *Spectral analysis of the dynamics of blood flow microcirculation demonstrates the relationship with the potential damaging factor – uric acid. These data support the hypothesis, indicating the participation of uric acid in the pathogenesis of endothelial dysfunction and hypertension.*
Key words: *uric acid, laser Doppler flowmetry microcirculation, endothelial function, occlusion test, arterial hypertension.*

Сведения об авторах
Атюнина Ирина Валентиновна – лаб.-исслед. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГУ РКНПК Минздрава РФ.
E-mail: a-tyu@yandex.ru
Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГУ РКНПК Минздрава РФ
Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов исследования ФГУ РКНПК Минздрава РФ
Дмитриев Виктор Александрович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГУ РКНПК Минздрава РФ
Гущина Ольга Васильевна – аспирант отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГУ РКНПК Минздрава РФ
Титов Владимир Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. клинической биохимии ФГУ РКНПК Минздрава РФ
Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов исследования ФГУ РКНПК Минздрава РФ

Колебания кровотока микроциркуляторного русла кожи являются показателями эффективности различных приспособительных реакций к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. Для изучения особенностей регуляции кровотока в микрососудах кожи, оценки периферической перфузии в последнее время широко используется метод лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), при котором ткани зондируются лазерным излучением, а регистрируемые колебания перфузии называются флаксомоциями.

Анатомия микроциркуляторного русла кожи аналогична строению в других органах и тканях организма. Микрососуды кожи подразделяются на артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры и венулы. Состояние микроциркуляторного русла регулируется с помощью активных и пассивных механизмов. Нарушение их функционирования возникает при старении организма, при различных патологических состояниях, в частности при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Особого внимания заслуживает эндотелиальный механизм регуляции, так как, согласно современным представлениям, именно дисфункции эндотелия отводится инициирующая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. [1–3]. Состояние эндотелия можно определить с помощью как лабораторных методов, позволяющих оценивать концентрацию эндотелиальных маркеров в крови,

так и инструментальных, оценивающих вазомоторную функцию эндотелия (ВФЭ) в различных сосудистых бассейнах (коронарное русло, магистральные сосуды конечностей, сосуды микроциркуляторного русла). Изучение ВФЭ основано на оценке изменения диаметра сосуда и скорости кровотока в периферических сосудах в ответ на эндотелийзависимые стимулы. Вклад эндотелиального звена на уровне микрососудов позволяет определить ЛДФ. О функции эндотелия микроциркуляторного русла можно судить по данным анализа амплитудно-частотного спектра (АЧС), оценивая абсолютные (Аэ) и относительные (А1, А2) показатели эндотелиального ритма [4]. Однако, учитывая, что микроциркуляторные расстройства не всегда выявляются в условиях покоя, для выявления скрытых нарушений и определения состояния резерва капиллярного кровотока (эндотелиального резерва) используется окклюзионная проба (ОП) [5, 6], позволяющая косвенно оценивать эндотелиальную функцию.

У больных артериальной гипертонией (АГ), по данным ряда исследований, функция эндотелия нарушена [2, 7–9]. Факторами, способствующими эндотелиальной дисфункции также являются инсулинорезистентность, курение, дислипидемии, гиперурикемия и т.д. [10, 11]. Мочевая кислота (МК) как возможный фактор, провоцирующий нарушение функции эндотелия, привлекает особое внимание. На основании ряда клинических и экспериментальных исследований была продемонстрирована взаимосвязь гиперурикемии и эндотелиальной дисфункции. МК стимулирует локальную и системную ренин-ангиотензиновую систему, блокирует выделение оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток, что приводит к развитию дисфункции эндотелия [12, 13]. Результаты крупных популяционных исследований показывают, что повышение МК является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с ишемической болезнью сердца, хронической и острой сердечной недостаточностью и риском развития и прогрессирования АГ [14–18].

В доступной мировой литературе не обнаружено клинических исследований, свидетельствующих о взаимосвязи МК и эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла.

Целью настоящей работы явилось изучение взаимосвязи эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла и МК у больных АГ.

Материалы и методы

Обследованы 28 человек в возрасте от 18 до 64 лет (42,6±2,5), из них 9 (группа контроля) практически здоровых добровольцев (8 мужчин) с нормальным уровнем артериального давления (АД) и 19 больных АГ 1-й степени (12 мужчин), у которых, по данным суточного мониторирования АД, среднесуточные значения АД составили 136,7±3,6/81,3±2,5 мм рт. ст. Средний возраст в группе больных АГ был сопоставим с возрастом добровольцев (43±3,4/41,3±1,9 года). Больные АГ не получали антигипертензивной терапии в течение 2 нед до начала исследования. Продолжительность АГ по анамнезу не превышала 5 лет.

Определение МК сыворотки крови (МКСК) у обследуемых лиц проведено УФ-методом на биохимическом автоанализаторе HITACHI 912 фирмы Хофман ла Рош, Швейцария (норма МКСК: 202,3–416,0 мкмоль/л). По данным обследования, средний уровень МКСК в группе лиц с АГ составил 342±22 мкмоль/л, повышение уровня МКСК (>416 мкмоль/л) было выявлено у 9 (47%) больных. В группе контроля средний уровень МКСК составил 314±33 мкмоль/л; повышение уровня МКСК выявлено у 3 (33%) добровольцев. Межгрупповые различия в уровне МКСК у больных АГ и лиц группы контроля не достигали статистически значимых различий.

Исследование микроциркуляции крови кожи проводилось с помощью одноканального лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» и блока «ЛАКК-ТЕСТ» («ЛАЗМА», Россия), который позволяет исследовать периферический кровоток в видимой красной области спектра (λ=630 нм) в 1 мм^3 кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования (+32°С). ЛДФ проводили на наружной поверхности правого предплечья в по-

Таблица 1. Исходные параметры МЦК (M±m)

Параметры	Контрольная группа (n=9)	Больные АГ (n=19)	*p*
АД, мм рт. ст.	112,2±2,4/65,7±2,2	136,7±3,6/81,3±2,5	>0,001
ПМ, пф	4,5±0,4	5,0±0,4	0,56
σ, пф	0,42±0,03	0,59±0,06	0,06
Kv, %	9,6±1,0	12,0±0,8	0,14
Аэ, пф	0,19±0,04	0,27±0,04	0,17
А1	15,4±1,5	13,8±2,0	0,62
А2	4,1±0,8	5,7±0,7	0,24

Таблица 2. Параметры микроциркуляции при пробе с артериальной окклюзией (M±m)

Параметры	ОП		*p*
	Группа контроля (n=9)	Больные АГ (n=19)	
$ПМ_{исх}$, пф	4,41±1,3	4,17±0,3	0,77
$ПМ_{макс}$, пф	17,8±4,1	15,9±1,19	0,33
ΔПМ, %	421,8±33,3	405±27,6	0,73
Аэ, пф	0,33±0,05	0,38±0,05	0,67
T_{max}, с	32,1±5,96	23,1±2,25	0,17
$T_{1/2}$, с	54,7±6,75	59,1±4,75	0,56

Таблица 3. Резерв капиллярного кровотока и содержание МКСК

Биохимические показатели	Больные АГ со сниженным ΔПМ (n=8)	Больные АГ с нормальным ΔПМ (n=11)	*p*
МКСК, мкмоль/л	399,4±39	300,6±17,3	0,03
МКМ, ммоль/сут	4,2±0,8	3,1±0,6	0,4

ложении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре +23°С. У всех испытуемых выполнялась запись исходных параметров перфузии на протяжении 6 мин с последующим проведением функциональной пробы с артериальной окклюзией. ОП выполняли по следующей схеме: регистрировали исходную перфузию в течение 1 мин, затем быстро нагнетали давление в манжете тонометра, расположенной на плече, до значений, превышающих исходное систолическое АД на 50–60 мм рт. ст. на 5 мин и после быстрой декомпрессии в течение 6 мин регистрировали постокклюзионную гиперемию и характер восстановления перфузии до исходного уровня. Оценивали уровень фоновой перфузии (ПМ), среднеквадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (Kv) [Kv=(σ/ПМ)100%] и амплитудно-частотные характеристики «флаксограммы». Анализировался вклад ритмических составляющих в исходную ЛДФ-грамму. Для расчета АЧС ЛДФ-граммы применялся вейвлет-анализ. Каждая ритмическая компонента при спектральном анализе ЛДФ-граммы характеризовалась двумя параметрами: частотой и амплитудой, измеряемой в перфузионных единицах (пф). Представленные в АЧС ЛДФ-граммы колебания тканевого кровотока укладываются в диапазоне частот от 0,007 до 2,0 Гц. При анализе микрокровотока выделяли следующие частотные диапазоны: 0,007–0,017 Гц – диапазон эндотелиальной активности; 0,023–0,046 Гц – диапазон нейрогенной (симпатической адренергической) активности; 0,06–0,15 Гц – диапазон миогенной (гладкомышечной) активности; 0,21–0,6 Гц – диапазон респираторного ритма; 0,7–1,6 Гц – диапазон кардиального ритма [19, 20].

Амплитуду эндотелиального (Аэ) ритма оценивали по максимальным значениям в соответствующем частотном диапазоне (Гц). За норму принимались ранее полученные значения показателей для практически здоровых лиц средней возрастной группы (40–54 года) [4, 30]. Кроме оценки абсолютных значений (Аэ) осцилляций, анализировались дополнительные индексы: А1 – относительный вклад эндотелиального звена в общую модуляцию микрокровотока [А1=(A_{max}/3σ)100%] и А2 – относительная величина «эндотелиальных» возомоций [А2=(A_{max}/ПМ)100%]. Данные нормированные параметры рассчитывались в автоматическом режиме после определения значения A_{max} в соответствующем частотном диапазоне [10]. Степень увеличения перфузии (резерв вазодилатации) рассчитывали по следующей формуле: ΔПМ=ПМмакс/ПМисх×100%, где ПМисх – средний уровень перфузии до пробы, ПМмакс – максимальное значение перфузии во время постокклюзионной гиперемии.

Статистическую обработку данных проводили с применением программ Statistica 6, которые предусматривают возможность непараметрического анализа. Для выяснения взаимосвязей между показателями применяли метод линейного корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки внутригрупповых и межгрупповых различий применяли непараметрические критерии Манна–Уитни. Достоверными считали различия при $p<0,05$. Полученные данные представлены в виде средних значений (М) с их среднеквадратичным отклонением (m).

Результаты

Данные сравнительного анализа показателей микроциркуляции кожи (МЦК) больных АГ и лиц группы контроля приведены в табл. 1. Достоверных отличий между показателями базальной активности параметров микроциркуляции между больными АГ и группой контроля получено не было, что можно объяснить тем, что обследуемые

Рис. 1. Отрицательная взаимосвязь содержания МКСК и базальной амплитуды эндотелиального ритма Аэ.

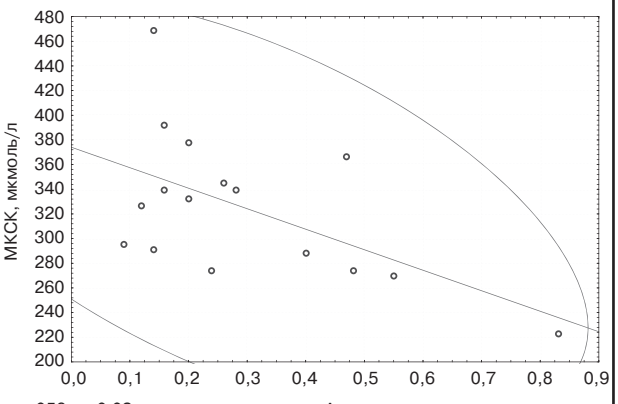


Рис. 2. Отрицательная взаимосвязь содержания МКСК и показателя А2.

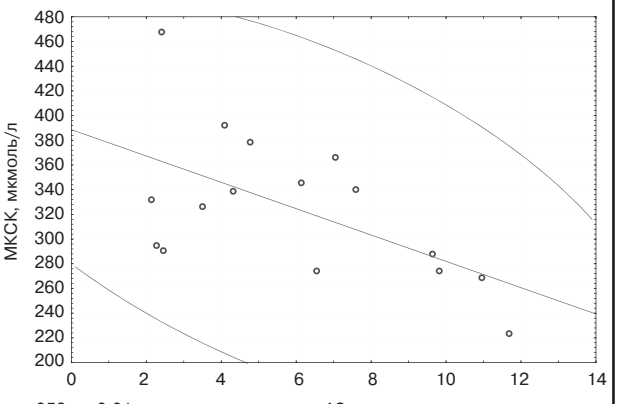
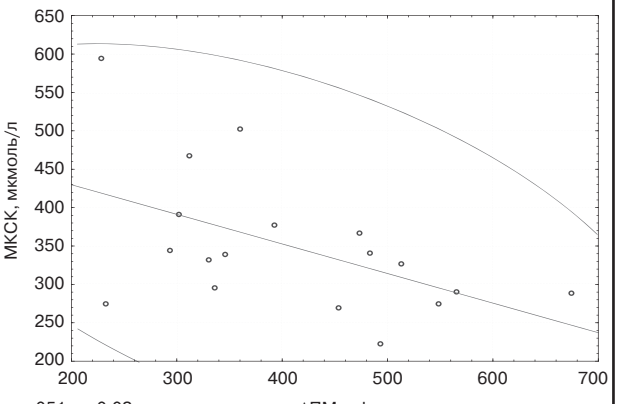


Рис. 3. Отрицательная взаимосвязь между содержанием МКСК и резервом дилатации ΔПМ в группе больных АГ.



лица с АГ имели небольшую давность заболевания (не более 5 лет) и небольшое повышение АД (1-я степень АГ).

Обращает на себя внимание тенденция к повышению вариабельности кровотока (s) микрососудов у больных АГ по сравнению с лицами с нормотензией (p=0,06) при отсутствии межгрупповых достоверных отличий между другими фоновыми показателями перфузии (ПМ). По-видимому, увеличение вариабельности кровотока может быть обусловлено более интенсивным функционированием механизмов активного и пассивного контроля микроциркуляции у больных АГ.

Для определения функционального резерва эндотелия проводилась ОП. Параметры перфузии оценивались в обеих группах исходно и в период постокклюзионной гиперемии. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Достоверных различий в показателях микроциркуляции при проведении ОП между здоровыми лицами и больными АГ выявлено не было, что свидетельствует о равнозначной способности артериол к дилатации. Данные результаты свидетельствуют об отсутствии значимых изменений эндотелиального компонента в состоянии покоя и при проведении ОП у больных АГ 1-й степени. В проведенных ранее исследованиях, в том числе в РКНПК, у больных длительной АГ более тяжелого течения (2–3-я степень) обнаружилось уменьшение резерва вазодилатации микроциркуляторного русла [4, 6, 21].

Далее в работе проводилось изучение взаимосвязи состояния эндотелиального компонента микроциркуляции с содержанием МКСК. При сопоставлении базальных «эндотелиальных» показателей у больных АГ выявлена отрицательная корреляционная зависимость между показателями Аэ, А2 и содержания МКСК (r=-0,56, p=0,02 и r=-0,58, p=0,01 соответственно) – рис. 1, 2, также прослеживается тенденция к отрицательной связи между показателем А1 и МКСК (r=-0,46, p=0,06), что свидетельствует об отрицательном влиянии МКСК на эндотелиальный компонент микроциркуляторного русла.

При сопоставлении показателей Аэ, А1, А2 и содержанием МКСК в группе контроля аналогичных взаимосвязей выявлено не было. Анализ резерва капиллярного кровотока при проведении ОП показал следующее: при нормальных средних показателях ΔПМ (n=382±28%) в группе больных АГ было зафиксировано снижение уровня реактивной гиперемии у 8 (42%) пациентов, в группе контроля только у 2 (22%). У больных АГ со сниженным показателем резерва вазодилатации достоверно выше было содержание МКСК (табл. 3).

При сопоставлении содержания МКСК и резервом вазодилатации в группе больных АГ выявляется достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь (r=-0,51, p=0,03) – рис. 3.

В группе контроля аналогичной взаимосвязи между МКСК и ΔПМ выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют об отрицательной взаимосвязи между содержанием МКСК и функциональным вкладом эндотелиального звена в модуляцию микрокровотока у больных АГ, что позволяет предположить, что МКСК у больных АГ 1-й степени может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции.

Обсуждение

Микроваскулярный эндотелий осуществляет регуляцию кровотока за счет воздействия на миогенный компонент путем секреции вазоактивных субстанций, в частности NO, с помощью NO-синтазы [20]. Эндотелиальная секреция NO определяет физиологическую регуляцию мышечного тонуса, реализуясь преимущественно в области прекапиллярного звена (артериолы и прекапилляры), играет важную роль в регуляции системного давления и распределения потока крови. Нарушение метаболизма NO приводит к формированию патологических процессов. Экспериментально установлено, что хроническое ингибирование NO-синтазы быстро приводит к формированию тяжелой и продолжительной АГ, развитию атеросклероза и сосудистых поражений [9]. Однако в настоящее время еще остается ряд вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение АГ [7, 8].

В ряде исследований было показано, что МК может приводить к формированию дисфункции эндотелия, преимущественно за счет угнетения синтеза NO [12, 13]. Так, в физиологических условиях NO, синтезирующийся в эндотелиоцитах из аминокислоты аргинин посредством NO-синтазы, обеспечивает релаксацию клеток гладких мышц и вазодилатацию, блокирует агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов к стенке сосуда [15, 16]. Снижение выработки NO эндотелиоцитами, нарушение функции NO-синтазы, как было показано многими

авторами, ведет к развитию атеросклероза, сосудистого спазма и тромбообразования у больных с различными факторами риска [9, 22].

Среди биохимических факторов, приводящих к снижению продукции NO эндотелиальными клетками, значимую роль играет оксидативный стресс и накопление избыточного количества свободных радикалов. Интенсивная продукция перекисных радикалов нарушает баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда. Свободные радикалы блокируют физиологическое действие NO на сосуды. В ряде исследований продемонстрировано, что МК может обладать антиоксидантными свойствами за счет активации внеклеточной супероксиддисмутазы и ксантиноксидазы. В других исследованиях установлено, что в более высокой концентрации МК проявляет прооксидантное действие, приводя к увеличению продукции свободных радикалов и снижению эффективности NO [23–26]. Обнаруженная в работе тесная взаимосвязь между показателями функционального состояния эндотелиального звена в базальных условиях и МКСК подтверждает негативную роль МК в развитии эндотелиальной дисфункции у больных АГ. Кроме того, эта взаимосвязь подтверждается при проведении функциональной пробы с реактивной гиперемией – ОП.

ОП позволяет изучить резервные возможности микроциркуляторного русла по приросту показателей микроциркуляции во время реактивной постокклюзионной гиперемии. Известно, что способность эндотелия вырабатывать вазодилатирующие субстанции (NO, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор) оценивают в пробах, стимулирующих их продукцию (пробы с реактивной гиперемией или с вазоактивными веществами) [27]. После устранения окклюзии в норме происходит расширение артерии с увеличением в ней кровотока. В основе такой реакции лежит влияние самого потока крови – напряжения сдвига (потокзависимая дилатация) и стимуляция выработки NO эндотелием. При дисфункции этих механизмов наблюдается «извращенная» реакция, т.е. недостаточное увеличение просвета сосуда [27, 28].

Впервые в клиническом исследовании получены данные о взаимосвязи МКСК и нарушением вазодилатационного резерва. В доступной литературе обнаружены единичные экспериментальные работы, свидетельствующие о влиянии МК на развитие микроангиопатии крыс [29]. В данной работе установлено, что резерв вазодилатации снижен у больных АГ с более высоким уровнем МКСК.

Заключение

Спектральный анализ показателей динамики кровотока микроциркуляторного русла демонстрирует взаимосвязь с потенциальным повреждающим фактором – МКСК. Полученные данные подтверждают гипотезу, свидетельствующую об участии МКСК в патогенезе эндотелиальной дисфункции и АГ.

Литература

1. Meredith IT, Yeung AC, Weidinger FF et al. Role of impaired endotheliuin-dependent vasodilatioii in iscnemic manifestations of coronary artery disease. Circulation 1993; 87 (SV): 56–6.
2. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. Hypertension 1998; 31 (pt 2): 335–41.
3. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990; 323: 22–7.
4. Федорович АА. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной допплеровской флоуметрии. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9 (33): 49–60.
5. Крупаткин АИ., Сидоров В.В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005; с. 254.
6. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. М.: 2004; с. 131.
7. Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. Atherosclerosis 1995; (Suppl.) 118: 8190.
8. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. Blood Press 1997; (Suppl.) 2: 6770.
9. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension J Hypertens 1996; (Suppl.) 14 (5): 8393.
10. Boulanger C, Vanhoutte PM. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity. Arch Mal Coeur Vaiss 1991; 84 (Spec.) 1: 3544.
11. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. Blood Press 1997; (Suppl.) 2: 6770.
12. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1466–7.
13. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. Kidney Int 2005; 67: 1739–42.
14. Verdecchia P, Schilaci G, Reboldi G. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000; 36: 1072–8.
15. Faig DL, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. Hypertension 2003; 42: 247–52.
16. Band FN, McGee DL, Kennel WB. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framinghem Heart Study. Am J Epidemiology 1985; 121 (1): 11–8.
17. Fang J, Alderman MN. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up study 1971–1992. National Health and nutrition Examination survey. Am Med Assoc 2000; 238; 2404–10.
18. Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Doring A. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population. The MONICA/KORA Cohort Study. Arterioscler Tbromb Vasc Biol 2008; 28: 1186–92.
19. Методические аспекты применения метода лазерной допплеровской флоуметрии. Чуян Е.Н., Трибрат Н.С. Серия Биология; Химия 2008; 21 (60); 2: 156–71.
20. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. IEEE Trans Biomed Eng 1999; 46: 1230–9.
21. Klijn E, Lagrand WK et al. The microcirculation in health and critical disease. Prog Cardiovasc Dis 2008; 51: 161–70.
22. Stroes ES, Koomans HA, de Bmin TW, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. Lancet 1995; 346: 467–71.
23. Annuk M, Zilmer M, Lind L et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2747–52.
24. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003; 41: 1183–90.
25. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. J. Hypertension 2008; 26 (2): 269–75.
26. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S et al. Adverse effects of the ckassical antioxidant uric acid in adypocites: NAD-PH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. Am J Physiol Cell Physiol 2007; 293: 584–96.
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–15.
28. Moncoda S, Radomski MW, Palmer RMJ. Endothelium-derived relaxing factor: identification of nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. Biochem. Pharmacology 1988; 37: 2495–2501.
29. Mazzali M, Hughes J, Kim Yooh-Goo et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 2001; 38: 1101–06.
30. Бойцов С.А., Федорович АА., Рогоза АН. Основные параметры микроциркуляторного кровотока в норме по данным лазерной допплеровской флоуметрии. Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова. Научные труды. Москва, РАЕН: 2009; 2: 86–101.

Медико-социальные аспекты приверженности лечению артериальной гипертензии у работников промышленных предприятий

Е.В.Индукаева, С.А.Макаров, М.Ю.Огарков, Г.В.Артамонова
ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Резюме
Цель: *изучить наиболее значимые медико-социальные и психологические факторы, влияющие на формирование приверженности лечению артериальной гипертензии (АГ) у работников угольных предприятий.*
Материал и методы: *в исследование включены 822 работника (599 мужчин и 223 женщины), средний возраст 41,3±10,3 года. Программа исследования включала заполнение анкеты, содержащей социально-демографическую характеристику, антропометрические данные, сведения о наличии вредных привычек, наличии АГ. Приверженность лечению оценивалась по методике С.В.Давыдова. Для определения качества жизни использован опросник SF-36. Тревожность оценивалась по шкале Спилбергера–Ханина.*
Результаты: *АГ выявлена у 24,8% обследованных, в том числе 23,2% – у мужчин и 30,7% – у женщин. Максимальная распространенность АГ установлена в возрастной группе 41–50 лет. У мужчин АГ чаще ассоциировалась с ожирением по сравнению с женщинами (p<0,05). Выявлены более высокие уровни реактивной и личностной тревожности у женщин (42,8±8,8 и 45,2±8,8 соответственно) по сравнению с мужчинами (39,6±7,1 и 38,5±7,6 соответственно), p<0,05. Наличие АГ снижает физический компонент качества жизни у мужчин и психологический – у женщин. Приверженность лечению снижается с увеличением возраста. Уровень приверженности лечению АГ у мужчин (3,64±0,14) в 2 раза выше уровня приверженности лечению у женщин (1,88±0,29), p<0,00001.*
Заключение: *выявлены гендерные и возрастные особенности уровня приверженности лечению АГ, влияние уровня образования и наличия высокого уровня тревожности на качество жизни и приверженность лечению среди больных АГ.*
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, факторы риска, приверженность лечению, угольные предприятия.*

Medical and social aspects of adherence to arterial hypertension treatment in employees of industrial enterprises
E.V.Indukateva, S.A.Makarov, M.Yu.Ogarkov, G.V.Artamonova

Summary
Purpose: *Evaluate the most significant medical, social and psychological factors contributing to forming arterial hypertension (AH) treatment adherence in employees of coal enterprises.*
Materials and methods: *822 employees (599 males and 223 females) were enrolled in the study, mean age 41,3±10,3 years. The study program included a questionnaire with social and demographic data, anthropometric data, social habits and a history of arterial hypertension. The treatment adherence was assessed by the S.V.Davydov method. The life quality and the anxiety were assessed with the SF-36 questionnaire and the Spielberger–Hanin scale, respectively.*
Results: *AH was found in 24,8% of the examined patients (23,2% of males and 30,7% of females). The maximum AH prevalence was observed in patients aged 41–50 years. AH in males was more often associated with obesity than in females (p<0,05). Higher levels of both state and trait anxiety were found in females (42,8±8,8 and 45,2±8,8 respectively) compared with males (39,6±7,1 and 38,5±7,6 respectively), p<0,05. AH presence decreased a physical component of the life quality in males and a psychological component in females. The greater was the age the lower was the adherence to treatment. The adherence to treatment level in males (3,64±0,14) was twice higher than in females (1,88±0,29), p<0,00001.*
Conclusion: *there were gender- and age-related differences in the level of adherence to arterial hypertension treatment, the level of education and a high level of anxiety were also found to influence the life quality and treatment adherence among hypertensive patients.*
Key words: *hypertension, risk factors, adherence to treatment, coal enterprises.*

Сведения об авторах
Индукаева Елена Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН
Макаров Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией моделирования управленческих технологий ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН
Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН
Артамонова Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научн. работе ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают 1-е место среди причин нетрудоспособности и смертности населения развитых стран мира [1]. ССЗ обусловливают существенные затраты работодателя, связанные с нетрудоспособностью и компенсационными выплатами [2–6]. В настоящее время в экономически развитых странах артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных ССЗ [7]. Результаты проведенных на территории 7 регионов России в 2000–2001 гг. обследований показали, что среди населения трудоспособного возраста каждый пятый страдает АГ. Согласно C.Lawes и соавт. [8] АГ является причиной 54% инсультов и 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС). Метаанализ 61 проспективного наблюдательного исследования [8] показал, что снижение артериального давления (АД) на популяционном уровне на 2 мм рт. ст. обеспечивает уменьшение риска смерти от ИБС на 7%, а от инсульта – на 10%. При распространенности АГ в российской популяции (от 15 лет и старше) на уровне 40% контроль АД может явиться главным фактором в снижении смертности. По данным Российского медицинского общества по АГ, достигают целевого уровня АД 21,5% больных АГ, у мужчин этот показатель составляет 20,5%, у женщин – 22,5%, что значительно ниже результатов развитых стран. Одной из важнейших причин сохраняющегося недостаточного контроля АД является низкая приверженность пациентов лечению [9].

Под приверженностью лечению (комплаентностью) понимают степень соответствия поведения больного рекомендациям, полученным от врача в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни. Определены основные причины несоблюдения режима медикаментозной терапии [10]. Среди них основными являются невнимательность пациентов, нежелание зависеть от лекарств, боязнь побочных эффектов, стоимость препаратов. Менее изучены причины неисполнения рекомендаций по модификации образа жизни. Низкая приверженность рекомендациям по немедикаментозной профилактике может быть обусловлена низкой мотивацией к изменению образа жизни в желательном направлении; отсутствием позиции к собственному здоровью как к приоритету; низкой

информированностью по факторам риска (ФР); недоверием к советам лечащего врача. Вместе с тем известно, что в снижении ССЗ и смертности модификация образа жизни имеет не меньшее значение, нежели адекватное медикаментозное лечение. Формирование и закрепление поведенческих ФР определяется во многом окружающей средой, сформированной, в частности, в семье, школе, на рабочем месте и т.д., что подтверждается наблюдениями о сходстве основных поведенческих ФР у групп людей (коллективов), объединенных общими интересами, бытом или работой и проводящих много времени вместе [11–12].

Рабочее место – оптимальная организационная модель для реализации мероприятий по модификации образа жизни, так как оно обеспечивает доступ к большому количеству людей трудоспособного возраста, которые представляют собой достаточно стабильную популяцию. В связи с этим крупные промышленные предприятия, являясь градообразующими, становятся фактически единственными работодателями в регионах, что определяет их ответственность при планировании и реализации мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья сотрудников [13]. Но в поле зрения менеджмента предприятий не попадают социальные ФР здоровью работников, низкая степень приверженности работников здоровому образу жизни, отсутствие устойчивого стремления к реализации его принципов. Тогда как целенаправленные действия по устранению данных факторов выступают, с одной стороны, способом компенсации негативных эффектов производственных рисков, а с другой стороны, успешной профилактикой заболеваний, не связанных с производством. Это обеспечивает предприятию устойчивые экономические преимущества, выражающиеся в сокращении потерь рабочего времени, повышении производительности труда, снижении текучести кадров [14]. По мнению Н.А.Лебедева-Несевря, А.О.Барг [14], социальная политика предприятия должна включать мероприятия, направленные на снижение распространенности ФР, формирование у работников приверженности здоровому образу жизни. Для формирования комплексных и дифференцированных профилактических программ ССЗ на промышленных предприятиях целесообразно выявлять и осуществлять мониторинг факторов, определяющих приверженность к осуществлению мер первичной и вторичной профилактики АГ и ее осложнений.

Цель исследования

Выявить наиболее значимые медико-социальные факторы, определяющие приверженность лечению АГ у работников основных промышленных предприятий Кемеровской области.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 822 работника угольных предприятий Кемеровской области, занимающихся открытой разработкой угля. Из них 599 (72,87%) мужчин и 223 (27,13%) женщины. 38,7% обследованных относились к возрастной категории 19–30 лет, 24,3% – 31–40 лет, 33,7% – 41–50 лет, в возрасте 50 лет и старше было 21,8% работников. У мужчин наиболее многочисленная группа представлена возрастной категорией 19–30 лет (38,7%), у женщин – 41–50 лет (41,9%). По профессиональной принадлежности 33,7% обследованных относились к техническому персоналу (слесари, сварщики, токари и т.п.); 24,3% – к водителям технологического транспорта, 21,8% – к работникам умственного труда (ИТР, операторы, лаборанты и др.); 20,1% – к машинистам специальной техники. Среди мужчин наиболее многочисленную группу представляли машинисты специальной техники и водители технологического транспорта (по 35,2% соответственно); среди женщин – работники умственного труда (76,2%). Высшее образование имели 12,4% работников, среднее специальное – 42,8%, среднее – 44,8%.

Программа эпидемиологического исследования включала: сбор данных, статистическую обработку и анализ. Использовались анкетирование по специальным вопросам, тесты на тревожность [16] и для оценки качества жизни [17]. Специальный опрос включал социально-демографические признаки, образование, антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела, степень ожирения), наличие АГ и адекватности лечения АГ, сведения о вредных привычках. Курящими считали лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету в день, употребление алкоголя оценивалось по количеству принятых drink (1 drink = 360 мл пива = 120 мл вина = 45 мл крепкого спиртного напитка 40%). Приверженность лечению оценивалась по методике С.В.Давыдова [15] с вычислением интегрального (суммарного) показателя приверженности лечению (СППЛ) в баллах с учетом степени выраженности силы влияния ряда медико-социальных факторов, характеризующих степень (уровень) готовности индивидуума соблюдать назначения и следовать рекомендациям медицинских работников. Для определения качества жизни использован опросник SF-36, содержащий 36 вопросов. Эти вопросы отображают общую самооценку здоровья, а также физическое и психологическое здоровье. Тревожность оценивалась по шкале Спилбергера–Ханина.

Для обработки данных использовались методы описательной, параметрической и непараметрической статистики. Оценка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, равенство дисперсий в сравниваемых группах – с помощью критерия Левина. Оценка различий количественных показателей проводилась t-критерием Стьюдента (для 2 групп) и дисперсионным анализом (для 3 групп и более), с последующим апостериорным сравнением средних – критерием наименьшей значимой разницы. Различия качественных показателей оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для установления связи двух количественных показателей использовали корреляционный анализ Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимался 95%.

Результаты исследования

АГ выявлена у 24,8% обследованных, в том числе среди мужчин – у 23,2%, среди женщин – у 30,7%. Максимальная распространенность АГ установлена в возрастной группе 41–50 лет. В возрасте 19–30 лет повышенное АД обнаружено у 16,4% работников угольных предприятий, в возрасте 31–40 лет – у 16,7%, в 51 год и старше – у 32,1% работников.

Нормальную массу тела имели 37,3% работников, избыточную – 41,5%, в том числе у 21,2% выявлено ожирение (1-й степени – 16,7%, 2-й степени – 3,4%, 3-й степени – 1,1%). Индекс Кетле у мужчин с АГ выше (27,5±0,5 кг/м^2), чем у мужчин с нормальным АД (25,7±0,25 кг/м^2; p<0,01). Аналогичная особенность обнаружена у женщин: 29,7±0,6 кг/м^2 и 25,1±0,66 кг/м^2 соответственно (p<0,01). У 32,8% женщин без АГ отмечается нормальная масса тела и лишь у 12,5% женщин-гипертоников (p<0,01), что не характерно для мужчин. У мужчин распространенность АГ ассоциировалась с ожирением, АГ чаще выявлялась при наличии ожирения 1 и 2-й степени (p<0,01).

Курили 50,8% мужчин и 11,0% женщин. Меньшая распространенность АГ выявлена у мужчин-курильщиков – 13,4%, чем у некурящих – 51,7% (p<0,01). У женщин связи между привычкой табакокурения и АГ не обнаружено.

Алкоголем злоупотребляют 22,9% мужчин и 6,8% женщин, умеренно употребляют – 53,1% мужчин и 35,5% женщин. Не употребляют алкоголь 24% мужчин и 57,7% женщин. В группе женщин, не употребляющих алкоголь, АГ встречалась чаще в 1,3 раза (p<0,05). Употребление алкоголя не оказывало значимого воздействия на частоту развития АГ.

Распространенность АГ была наибольшей у респондентов со средним образованием (49,5%). Среди женщин с высшим образованием повышенные цифры АД зарегистрированы в 6,9% случаев, а нормальные – у 20,9% (p<0,01). Соответственно, в группе без высшего образования – у 47,2% и у 26,6% (p<0,01) женщин. Следует заметить, что возрастных различий между женщинами с разными уровнями образования нет. У лиц мужского пола фактор образования не влиял на распространенность АГ.

Средние уровни реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) составили у мужчин соответственно 39,6±7,1 и 38,5±7,6, у женщин – 42,8±8,8 и 45,2±8,8 соответственно. Выявлены статистически достоверные различия между мужчинами и женщинами по обоим показателям. Достоверно больше распространенность высокого уровня как РТ, так и ЛТ среди женщин, у лиц обоего пола в возрасте 41–50 лет и 50 лет и старше, у работников со средним образованием, а также среди некурящих. Установлено влияние сочетания факторов «наличие АГ» и «курение» на повышение уровня тревожности.

АГ способствует изменению качества жизни работников. Так, у мужчин это выражалось в снижении показателя по шкале физического функционирования (73,5±3,17 у лиц с АГ против 81,0±1,64 у лиц с нормальным АД; p<0,01). У женщин наличие АГ отражалось на социальном функционировании, показатели шкалы были ниже, чем у гипертоников (70,35±2,58 против 62,8±2,63; p<0,01). По другим характеристикам качества жизни у лиц обоих полов отличий не выявлено.

Анализ свидетельствует о том, что для мужчин и женщин весомое значение снижения комплаенса имеют «удовлетворенность режимом назначенной терапии» (0,91±0,04) и «медико-социальная информированность» (-0,21±0,01). Положительное влияние на СППЛ оказывают «финансовая готовность оплачивать лечение» (1,38±0,07), «медико-социальная коммуникативность» (0,77±0,02), «склонность к самолечению» (0,24±0,03) и «результативность терапии» (0,21±0,03). Комплаенс выше у мужчин (1,43±0,03), чем у женщин (1,19±0,06; p<0,001) по «финансовой готовности оплачивать лечение», «склонности к самолечению» (0,32±0,04 и -0,03±0,002 соответственно; p<0,00001); «отношении к режиму назначенной терапии» (-0,84±0,04 у мужчин и -1,15±0,07 у женщин; p<0,0001). Наличие АГ оказывало дополнительное влияние на показатель комплаенса, который был выше у гипертоников как женщин, так и мужчин в сравнении с работниками с нормальным АД (p<0,01). У мужчин выше, чем у женщин, показатели медико-социальной дистанцированности (0,74±0,04 против 0,46±0,08 соответственно; p<0,001); доверие к терапевтической стратегии врача (0,76±0,05 и 0,43±0,09 соответственно; p<0,01); удовлетворенность результатами проводимой терапии (0,14±0,02 и [-0,26±0,01] соответственно; p<0,01). Как следствие в целом у мужчин более высокий СППЛ, чем у женщин. Так, СППЛ составил у мужчин 3,64±0,14, что почти в 2 раза выше (1,88±0,29) уровня СППЛ среди женщин (p<0,00001). Особое влияние на СППЛ оказывают курение, употребление алкоголя и возраст. Установлено, что статистически достоверно уровень СППЛ выше у курильщиков (3,77±0,45) и злоупотреблявших алкоголем (3,22±0,42). СППЛ снижается с увеличением возраста. В возрастной группе 19–30 лет он равен 4,23±0,18, в возрасте 31–40 лет – 3,64±0,42, в 41–50 лет – 3,07±0,24, в возрастной группе 50 лет и старше – 2,18±0,36 (различия между всеми возрастными группами статистически значимы).

Следует отметить, что вопреки общеизвестной закономерности не выявлено связи между уровнем образования работников угольного предприятия и приверженностью лечению АГ. В то же время наблюдается тенденция к росту СППЛ у лиц с высшим образованием. Обращает внимание, что в группе лиц с низким уровнем РТ здоровые имеют СППЛ в 2 раза выше, чем больные АГ (5,1±3,2 против 2,7±3,37; p=0,014). Чем ниже уровень РТ и ЛТ, тем выше показатели СППЛ (p=0,000000).

Корреляционный анализ выявил достоверные связи между СППЛ и возрастом (r=-0,17; p=0,000), РТ (r=-0,25; p=0,000), ЛТ (r=-0,29; p=0,00), физическим компонентом здоровья (r=0,13; p=0,000), психологическим компонентом здоровья (r=0,19; p=0,00).

Обсуждение

Распространенность АГ составила 24,8%, что меньше, чем эпидемиологические данные по российской популяции. Это различие объясняется особенностями исследованной группы: значительную часть составила группа лиц до 40 лет (63%). Таким образом, выявленная АГ более распространена в возрастной группе старше 40 лет, у работников с избыточной массой тела или ожирением. Не выявлено значимого воздействия наличия вредных привычек – курения и употребления алкоголя – на частоту развития АГ.

Выявлены статистически значимо более высокие значения уровней РТ и ЛТ у женщин по сравнению с мужчинами.

Наличие АГ способствовало изменению качества жизни обследованных. У мужчин это выражалось в снижении показателя по шкале физического функционирования, у женщин – социального функционирования, которые были ниже у лиц с АГ против здоровых.

Анализ показателей комплаенса выявил, что для лиц обоих полов наибольшее негативное значение имели удовлетворенность режимом назначенной терапии и медико-социальная информированность, а положительное влияние оказывали финансовая готовность оплачивать лечение, медико-социальная коммуникативность, склонность к самолечению и результативность терапии. Все перечисленное сформировало более высокий СППЛ у обследованных мужчин, который был почти в 2 раза выше, чем у женщин.

С увеличением возраста статистически значимо снижается СППЛ. Следует отметить, что уровень образования вопреки общеизвестной закономерности не оказывал значимого влияния на приверженность лечению среди обследованных нами угольщиков, хотя СППЛ демонстрировал тенденцию к увеличению у лиц с высшим образованием.

Заключение

АГ выявлена у 23,2% мужчин и у 30,7% женщин – работников угольных предприятий Кемеровской области. Установлены возрастные различия между женщинами и мужчинами. Распространенность АГ выше у женщин в возрастной группе 50 лет и старше, у мужчин – в возрастной группе от 41 до 50 лет. Уровень образования, курение и употребление алкоголя не оказывали значимого влияния на развитие АГ в исследуемой группе. Наличие АГ у женщин приводит к повышению ЛТ, снижает характеристики качества жизни по шкале физического и социального функционирования.

Повышение СППЛ у работников угольных предприятий зависит от их финансовой готовности оплачивать лечение, доверия к терапевтической стратегии врача, медико-социальной коммуникативности и информированности. В целом мужчины имеют более высокую степень приверженности лечению АГ независимо от наличия у них заболевания. Выявленные медико-социальные аспекты приверженности лечению АГ необходимо учитывать при разработке как индивидуальных, так и коллективных программ формирования здорового образа жизни, мероприятий по повышению информированности о поведенческих ФР.

Литература
1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3 (1): 10–4.
2. Mills PR. The development of a new corporate specific health risk measurement instrument, and its use in investigating the relationship between health and well-being and employee productivity. Environ Health 2005; 4: 1.

3. Matos MF, Souza e Silva NA, Pimenta AJ, da Cunha AJ. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in employees of the Research Center at Petrobras. Arq Bras Cardiol 2004; 82: 4–5.
4. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K et al. Joint impact of health risks on health care charges: 7-year follow-up of National Health Insurance beneficiaries in Japan (the Ohsaki Study). Prev Med 2004; 39: 1194–9.
5. Бритов А.Н. Вторичная профилактика артериальной гипертонии в организованных популяциях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1985; 34.
6. Елисеева НА. Результаты первичной и вторичной профилактики артериальной гипертонии у женщин на одном из промышленных предприятий Москвы. Кардиология. 1982; 3: 69–72.
7. Бритов А.Н., Елисеева НА.,Деев АД., Орлов АА. Влияние социально-экономического статуса и стресса на сердечно-сосудистую систему в проспективном популяционном исследовании. Рос. кардиол. журн. 2006; S: 17–23.
8. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease 2001. Lancet 2008; 371 (9623): 1513–8.
9. Конради ОА. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний. Справ. поликлин. врача. 2007; 6: 8–12.
10. Svensson S, Kjellgren KI, Ahlner J et al. Reasons for adherence with antihypertensive medication. Int J Cardiol 2000; 76 (2–3): 157–63.
11. Netterstrøm B, Conrad N, Bech P. The relation between work-related psychosocial factors and the development of depression. Epidemiol Rev 2008; 30 (1): 118–32.
12. Bonde JPE. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. Occup Environ Med 2008; 65: 438–45.
13. Калинина М.Ю., Спиридонов В.Л. Презентизм на крупном нефтегазодобывающем предприятии Западной Сибири. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2007; 2: 58–9.
14. Лебедева-Несевря НА., Барг А.О. Социально-экономические факторы риска здоровью работников предприятия химической промышленности. Социология. 2010; 3.
15. Давыдов С.В. Методика определения приверженности к лечению. Артериальная гипертония – медико-демографическая ситуация: приверженность к лечению и качество жизни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань. 2004; 324: 3.
16. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: новейший справочник. М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2003.
17. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute. New England Medical Center. Boston, Mass 1993. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. The Health Institute. New England Medical Center. Boston, Mass 1994.
18. Изучение на основе программы ВОЗ МОНИКА информированности о своем здоровье и отношении к нему у мужчин и женщин в возрасте от 25 до 64 лет в Новосибирске. ВВГафаров, ВАПак, ИВГагулина и др. Терапевт. арх. 2003; 11: 46–52.
19. Концевая А.В. Поведенческие факторы риска и их коррекция в организованных коллективах. Аналитический обзор. Пол ред. АВКонцевая, А.МКалинина, ЦАГригорян. Профилактическая медицина. 2009; 4: 8–15.

— * —

Метаболические и органопротективные эффекты комбинации амлодипина и аторвастатина у больных с метаболическим синдромом

Н.В.Блинова, М.А.Саидова, Е.В.Тишина, И.Е.Чазова
ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме
Цель: *изучить влияние комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином на показатели липидного, углеводного обмена, уровень артериального давления (АД), его суточный профиль и диастолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС).*
Материалы и методы. *В исследование включены 60 пациентов с МС, АГ и дислипидемией, которые были рандомизированы на 3 группы лечения: монотерапия амлодипином, монотерапия аторвастатином, комбинированная терапия амлодипином и аторвастатином. До и через 24 нед лечения всем пациентам производилось определение уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), глюкозы натощак и постпрандиальной, а также проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ).*
Результаты. *На фоне комбинированного лечения отмечалось достоверное улучшение всех показателей липидного обмена: уровень общего ХС снизился с 6,36±0,75 до 4,51±0,67 ммоль/л (p<0,0001), ХС ЛПНП – с 3,98±0,83 до 2,42±0,57 ммоль/л (p<0,0001), ТГ – с 2,37±0,95 до 1,33±0,52 ммоль/л (p<0,001), а уровень ХС ЛПВП повысился с 1,29±0,3 до 1,47±0,35 ммоль/л (p<0,05). Также наблюдалось достоверное снижение АДкл: систолическое АД снизилось с 145,63±6,8 до 122,81±5,76 мм рт. ст. (p<0,0001), диастолическое АД снизилось с 84,38±4,79 до 74,38±4,03 мм рт. ст. и улучшился суточный профиль АД по данным СМАД. По данным ЭхоКГ выявлено достоверное улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ.*
Заключение. *Комбинированная терапия амлодипином и аторвастатином у больных с МС продемонстрировала адекватный контроль АД, показателей липидного обмена, а также улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ, что является приоритетным для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений для данной категории больных.*
Ключевые слова: *метаболический синдром, артериальная гипертония, амлодипин, аторвастатин.*

Metabolic and organoprotectiv effects of amlodipine and atorvastatin combination in patients with metabolic syndrome

N.V.Blinova, M.A.Saidova, E.V.Tishina, I.E.Chazova

Summary
Aims: *to study the effects of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on lipids, glucose metabolisms, blood pressure (BP) and left ventricular diastolic function in patients with metabolic syndrome (MS).*
Materials and methods. *There were included 60 patients with MS, hypertension and dyslipidemia who were randomized into three treatment groups: monotherapy with amlodipine, atorvastatin monotherapy, combination therapy with amlodipine and atorvastatin. Before and after 24 weeks of treatment there were determined total cholesterol (TC), triglycerides (TG), HDL cholesterol and LDL cholesterol, hepatics enzimes, fasting and postprandial blood glucose, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography.*
Results. *Treatment with combination of amlodipine and atorvastatin was associated with the significant improvement of lipids metabolism: TC decreased from 6,36±0,75 to 4,51±0,67 mmol/l (p<0,0001), LDL from 3,98±0,83 to 2,42±0,57 mmol/l (p<0,0001), TG from 2,37±0,95 to 1,33±0,52 mmol/l (p<0,001); HDL cholesterol levels bad increased from 1,29±0,3 to 1,47±0,35 mmol/l (p<0,05). Also, there was significant reduction in clinical BP: systolic BP decreased from 145,63±6,8 mmHg to 122,8±5,76 mmHg (p<0,0001), diastolic BP decreased from 84,38±4,79 mmHg to 74,38±4,03 mmHg and improved circadian BP profile of ABPM data. Left ventricular diastolic function in the combined therapy also significantly improved according to echocardiography.*
Conclusion. *Therapy of amlodipine and atorvastatin combination in patients with MS demonstrate an adequate BP control, lipid metabolism, and improved diastolic function of left ventricle, which is a priority for reducing the risk of cardiovascular complications.*
Key word: *metabolic syndrome, arterial hypertension, amlodipine, atorvastatin.*

Сведения об авторах
Блинова Наталия Владимировна – сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., руководитель лаб. ультразвуковой диагностики отд. новых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Тишина Екатерина Владимировна – аспирант отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. системных гипертензий ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Больные с метаболическим синдромом (МС) относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). У больных с МС чаще развивается артериальная гипертония (АГ), чем у лиц без абдоминального ожирения [1]. АГ также вносит свой негативный вклад в развитие и прогрессирование ССО. У больных с МС, помимо АГ и абдоминального ожирения, в качестве единственного дополнительного компонента в большинстве случаев встречается то или иное нарушение липидного обмена [2]. При лечении АГ у больных с МС необходимо следовать определенным правилам при выборе антигипертензивного препарата. Последний должен обладать выраженной антигипертензивной активностью, как минимум метаболической нейтральностью, а в лучшем варианте положительно влиять на показатели углеводного и липидного обменов, и иметь мощное органопротективное действие.

К таким препаратам относится группа блокаторов кальциевых каналов (БКК) и один из наиболее известных ее представителей – амлодипин. Антигипертензивную эффективность препарат продемонстрировал в ряде международных и множестве пилотных исследований на различных группах больных. По результатам исследования ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) амлодипин был одинаково эффективен у представителей черной и белой рас и показал более сильное антигипертензивное действие у лиц женского пола [3]. Нужно отметить, что наряду с антигипертензивной эффективностью амлодипин обладает способностью предупреждать повышение артериального давления (АД) именно в утренние часы. Отсюда можно предполагать его положительное влияние на риск

развития инсульта, поскольку известна корреляционная связь между утренним повышением АД и риском развития острого нарушения мозгового кровообращения. Утреннее повышение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска развития инсульта на 22–25% [4]. В исследовании K.Kario и соавт. было показано, что на фоне лечения амлодипином по сравнению с терапией валсартаном достигнуто статистически значимое снижение уровня САД в утренние часы (p<0,02) [5].

По изучению гипотензивного действия амлодипина наиболее масштабным было многоцентровое проспективное двойное слепое рандомизированное исследование VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), в которое были включены более 15 тыс. больных АГ высокого риска. В группе амлодипина по сравнению с валсартаном контроль АД был лучшим на протяжении всего периода наблюдения. Особенно значимые различия в значениях уровня АД и показателях относительного риска первичных и вторичных точек отмечены в первые 6 мес наблюдения. Кроме того, относительный риск развития инфаркта миокарда в группе амлодипина был ниже на 19% (p=0,02) [6].

Снижение риска развития ССО амлодипин показал в ряде крупных исследований (ASCOT, REGRESS, TOHMS, CAMELOT). Такой эффект обусловлен наличием у амлодипина мощных органопротективных свойств, которые выражаются в антиатеросклеротическом, вазопротективном действии и способности улучшать структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ). В исследовании TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study) при лечении больных умеренной АГ в течение более 4 лет снижение индекса массы миокарда ЛЖ на фоне амлодипина было сопоставимо с таковым в группах лечения диуретиками и и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [7]. Результаты исследования ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) показали способность амлодипина наряду с лизиноприлом снижать массу миокарда ЛЖ и улучшать его диастолическую функцию (ДФ) у пожилых больных АГ, ранее не получавших антигипертензивной терапии [8].

Наряду с высокой антигипертензивной эффективностью и выраженными органопротективными свойствами амлодипин обладает метаболической нейтральностью. В открытом проспективном исследования FACET у 380 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД) и АГ сравнивали влияние амлодипина и фозиноприла на показатели липидного и углеводного обменов [9]. Существенных различий влияния двух препаратов на уровни холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), инсулина, глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина не выявлено. В другом крупном исследовании ALLHAT установлено, что терапия амлодипином ассоциируется с более низким по сравнению с терапией хлорталидоном и сопоставима по сравнению с лизиноприлом с рисками новых случаев СД и повышения гликемии натощак. Число новых случаев СД при терапии хлорталидоном было на 30–40% больше, чем на фоне лечения амлодипином [10]. Вместе с тем в исследовании ASCOT-BPLA было выявлено, что на терапии β-адреноблокаторами/диуретиками по сравнению с лечением амлодипином/ИАПФ выявлены 30% возрастание риска развития СД и менее благоприятный сердечно-сосудистый прогноз уже через 5,5 года наблюдения [11]. Также в пилотном исследовании амлодипин показал способность снижать уровни триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и мочевой кислоты [12].

У пациентов с МС и нарушением липидного обмена по данным рекомендаций экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) необходимо назначение терапии статинами. В настоящее время наиболее привлекательным препаратом этой группы является аторвастатин, который широко используется в кардиологической практике. Высокую гиполипидемическую активность аторвастатин продемонстрировал во многих крупных рандомизированных исследованиях, таких, как CURVES, TNT, IDEAL, CARDS, ASCOT-LLA, AVERT, MIRACL, PROVE-IT, TIMI-22, REVERSAL, где на фоне терапии последним удавалось достичь целевых показателей липидного профиля у подавляющего большинства пациентов. Противоречивые данные встречаются в литературе о влиянии статинов на углеводный обмен. Так, в исследовании ASCOT-LLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) при оценке влияния 3-летней терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо на показатели углеводного обмена у 10 305 больных АГ не было отмечено различий в частоте развития СД между сравниваемыми группами [13]. В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) применение той же суточной дозы аторвастатина в течение 4 лет у больных СД типа 2 также не выявило по сравнению с плацебо какого-либо негативного воздействия на течение диабета [14].

Кроме того, дискутируются появившиеся в литературе данные о самостоятельном гипотензивном действии статинов, которые сообщались в ранних экспериментальных исследованиях [15]. В 2007 г. P.Strazzullo и соавт. включили в метаанализ данные 828 больных из 20 рандомизированных исследований, в которых статины назначались на фоне неизменных доз гипотензивных препаратов [16]. Было выявлено достоверное снижение САД на 1,9 мм рт. ст., тогда как диастолическое АД (ДАД) снизилось недостоверно – на 0,9 мм рт. ст. Несколько более выраженным самостоятельное гипотензивное действие статинов было у лиц с исходно высокими показателями АД. При САД более 130 мм рт. ст. назначение статинов привело к его снижению на 4 мм рт. ст., а исходное ДАД более 80 мм рт. ст. снизилось на фоне приема статинов на 1,2 мм рт. ст.

В связи с этим представляло интерес изучение влияния комбинированной терапии статинами и БКК на чувствительность к инсулину, уровень АД и структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных с МС. Было инициировано исследование по оценке возможности потенцирования эффектов амлодипина и аторвастатина на показатели углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентность (ИР), уровень АД, его суточный профиль и ДФ миокарда ЛЖ при их сочетанном применении у пациентов с МС.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с МС согласно критериям РМОАГ/ВНОК (2009 г.) [17]. Все включенные пациенты в качестве дополнительных критериев МС имели дислипидемию и АГ 1-й степени.

АГ 1-й степени соответствовал уровень САД 140–159 мм рт. ст. и/или уровень ДАД 90–99 мм рт. ст. согласно рекомендациям РМОАГ/ВНОК (2010 г.) [18]. К нарушениям липидного обмена относили:

- повышение уровня ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л;
- снижение уровня ХС ЛПВП<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение уровня ТГ>1,7 ммоль/л.

К исследованию допускались пациенты, не получавшие ранее антигипертензивной, гиполипидемической терапии, а также терапии, направленной на снижение веса.

Критерии исключения:

- инсульт любой этиологии в анамнезе;
- тяжелая АГ и АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, феохромоцитома, болезнь Иценко–Кушинга, гипоталамический синдром);
- реноваскулярная и почечно-паренхиматозная АГ;
- злокачественная и рефрактерная АГ;
- сердечная и дыхательная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия;

Таблица 1. Динамика показателей СМАД в различных группах лечения (дневные часы)

	Аторвастатин			Амлодипин			Амлодипин + Аторвастатин		
	До	После	*p*	До	После	*p*	До	После	*p*
$САД_{ср}$, мм рт. ст.	124,0±10,24	116,47±8,96	0,03	137,55±11,31	122,11±8,41	0,0001	139,0±11,08	119,75±10,56	0,0001
ИВ САД, %	15,44±19,69	4,62±9,41	0,02	43,31±22,81	12,16±11,55	0,0001	48,59±29,07	11,34±15,48	0,0001
$ДАД_{ср}$, мм рт. ст.	77,47±6,53	74,18±6,03	нд	84,56±7,53	76,11±5,98	0,0001	86,86±6,28	75,56±6,82	0,0001
ИВ ДАД, %	13,75±17,41	4,58±7,55	нд	31,57±25,33	9,93±10,06	0,0004	43,02±23,91	9,87±9,42	0,0001
STD САД, мм рт. ст.	12,79±2,47	10,47±3,21	0,02	14,69±3,93	12,57±3,27	нд	12,45±1,85	10,54±2,39	0,003
STD ДАД, мм рт. ст.	10,4±3,08	8,2±1,87	0,02	10,55±2,51	10,1±2,42	нд	9,42±2,13	9,0±2,89	нд
ЧСС, уд/мин	76,94±9,85	75,72±8,34	нд	81,83±9,67	76,06±9,93	нд	78,69±8,33	77,25±8,91	нд

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений. Здесь и в табл. 2: нд – недостоверно.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД в различных группах лечения (ночные часы)

	Аторвастатин			Амлодипин			Амлодипин + Аторвастатин		
	До	После	*p*	До	после	*p*	До	После	*p*
$САД_{ср}$, мм рт. ст.	110,94±12,57	105,88±8,87	нд	129,06±11,49	112,39±10,53	0,0003	132,94±9,23	113,44±13,15	0,0001
ИВ САД, %	23,67±33,43	11,86±12,68	нд	68,0±28,27	29,3±19,35	0,0001	79,11±15,25	28,84±27,65	0,0001
$ДАД_{ср}$, мм рт. ст.	67,94±8,79	65,41±7,53	нд	78,5±8,04	68,56±7,02	0,0001	78,63±6,5	68,44±8,16	0,0001
ИВ ДАД, %	20,54±24,25	7,4±10,59	0,02	46,93±28,92	15,53±18,22	0,0006	49,44±27,2	21,61±20,08	0,001
STD САД, мм рт. ст.	10,59±2,99	10,29±3,87	нд	13,46±4,35	10,06±4,28	0,004	13,54±4,17	10,47±2,75	0,002
STD ДАД, мм рт. ст.	9,09±2,42	8,04±2,16	нд	10,2±2,72	8,81±3,04	нд	10,71±2,63	8,770±2,74	0,002
ЧСС, уд/мин	64,61±10,04	64,61±8,4	нд	72,89±10,47	69,44±7,86	нд	68,0±8,47	66,88±8,87	нд

- нарушения ритма сердца (частая экстрасистолия, мерцательная аритмия);
- СД типа 2;
- нарушение функции почек (уровень креатинина крови выше 130 мкмоль/л);
- заболевания печени (гепатит, цирроз), исходное повышение уровней аспартат- и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ) на 20% и более от верхней границы нормы;
- беременность, лактация;
- злоупотребление алкоголем;
- непереносимость препаратов группы антагонистов кальция и статинов.

После предварительного скрининга пациенты, соответствующие критериям включения/исключения, методом «конвертов» были рандомизированы на 3 группы по 20 больных в каждой: 1-я группа в виде монотерапии получала амлодипин (Тенокс®, KRKA) в дозе 5–10 мг/сут, 2-я группа – аторвастатин (Аторис®, KRKA) 10 мг/сут и 3-я группа – комбинированную терапию амлодипином (Тенокс®, KRKA) 5–10 мг/сут и аторвастатином (Аторис®, KRKA) 10 мг/сут. Общая продолжительность исследования составила 24 нед.

Методы исследования включали антропометрические: измерение роста, массы тела, вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: ИМТ = масса тела (кг)/рост ($м^2$), измерение окружности талии (ОТ) при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. Показатели липидного обмена (общий ХС – ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, не ранее чем через 12 ч после приема пищи, ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы DIASYS (Германия) на биохимическом автоанализаторе EXPRESS PLUS (фирма CHIRON/Diagnostics, Великобритания). Уровень глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе EXPRESS PLUS. Результаты выражались в моль/л. Для оценки безопасности и побочных эффектов препаратов, в частности аторвастатина, определяли активность АСТ, АЛТ и γ-глутамилтрансферазы, уровни общего билирубина, общего белка, креатинина в сыворотке крови на автоанализаторе EXPRESS PLUS при использовании реактивов и контрольных сывороток фирмы DIASYS (Германия). Для выявления нарушения толерантности к глюкозе использовался стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе. После забора пробы венозной крови натощак для определения уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы, предварительно разведенной в 200 мл воды. После чего через 2 ч производился повторный забор крови для определения уровня глюкозы и ИРИ. Уровень инсулина определяли иммунорадиометрическим методом с использованием наборов INSULIN IRMA (Швейцария). Оценка чувствительности периферических тканей к инсулину осуществлялась с помощью расчета индекса HOMA-IR (гомеостатическая модель ИР) по формуле: инсулин натощак (мЕД/л) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Значение индекса HOMA-IR более 2,5 рассматривалось как косвенный признак наличия ИР [19].

Определение показателей суточного профиля АД осуществлялось методом суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью неинвазивного портативного монитора «paceLabsMedical» model 90217 (США). Измерение проводилось автоматически через 30 мин в дневное (с 7 до 23 ч) и ночное (с 23 до 7 ч) время с оценкой показателей средних значений САД и ДАД, индекса времени

(ИВ), суточного индекса, вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время.

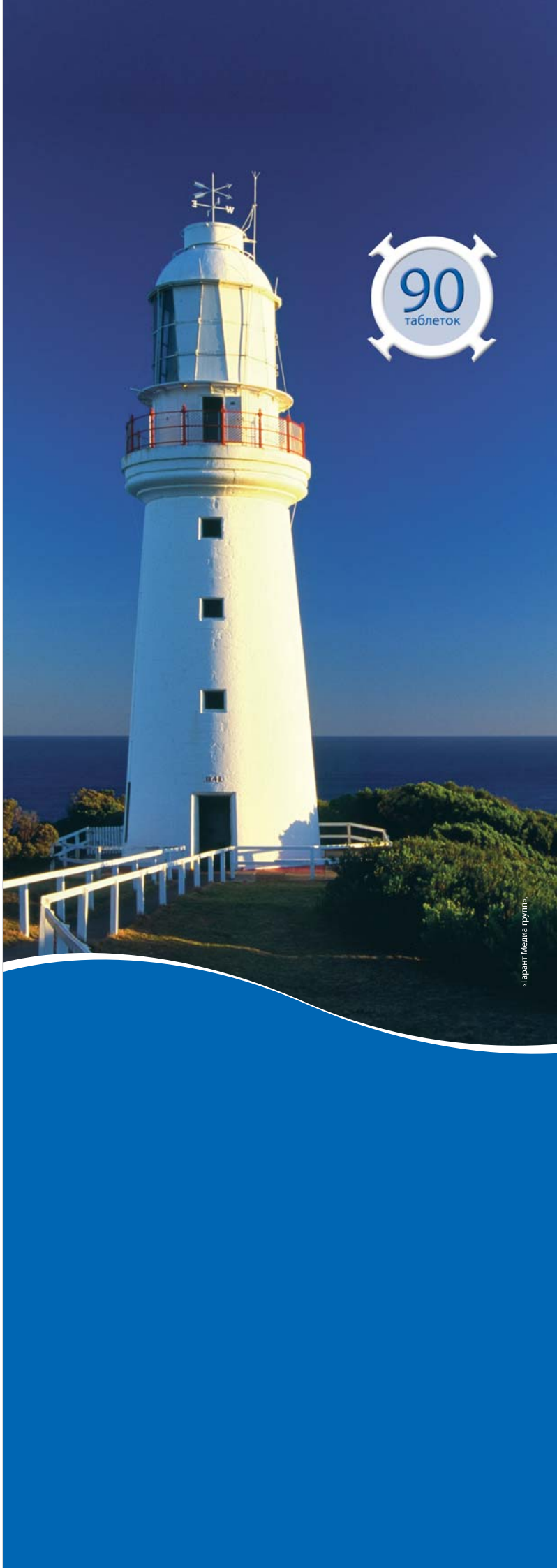
Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование сердца на приборе System Five (GE США). Для исследования ДФ миокарда ЛЖ использовали традиционный метод допплер-кардиографии (ДпКГ) в импульсном режиме в 4-камерном сечении из апикального доступа. Определяли значения пиковых скоростей митрального потока (см/с): раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, их соотношение (Е/А), время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). За норму считали соотношение Е/А>1, IVRT<90, DT<220 мс [20]. Кроме того, ДФ ЛЖ оценивалась методом имульсно-волнового тканевого миокардиального допплера (ТМД), анализ показателей которого включал измерение пиковых скоростей митрального потока: Em, Am, отношения Е/Em и Em/Am от фиброзного кольца митрального клапана со стороны межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Критериями диастолической дисфункции считали Em<8 см/с, Em/Am<1, E/Em бок >10 [21].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения – точного метода Фишера и критерия χ^2 (параллельно вычисляли традиционно используемый в биомедицинских исследованиях t-критерий Стьюдента для нормально распределенных переменных). Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводилось попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты

Все включенные в исследование пациенты имели признаки абдоминального ожирения (ОТ в среднем составил 103,98±12,38 см), АГ 1-й степени и то или иное нарушение липидного обмена. Были проанализированы виды гиперлипопротеинемии (ГЛП) согласно критериям ВНОК [22]: ГЛП типа IIa встречалась у 40% (24), типа IIb – у 56,7% (34), а IV типа (изолированная гипертриглицеридемия) – у 3,3% (2) пациентов. Пониженный уровень ХС ЛПВП отмечен у 32% (19) больных. Монотерапия аторвастатином (Аторис®) привела к достоверному улучшению всех исследуемых показателей липидтранспортной системы, большинство из которых достигли целевых значений. Исходно повышенный уровень ОХС достоверно снизился с 6,57±0,81 до 4,73±0,62 ммоль/л (p<0,0001), уровень ХС ЛПНП – с 4,46±0,59 до 2,73±0,55 ммоль/л (p<0,0001) и ТГ – с 1,75±0,72 до 1,19±0,4 ммоль/л (p<0,01). Также отмечалось достоверное повышение уровня ХС ЛПВП – с 1,14±0,33 до 1,29±0,28 ммоль/л (p<0,01). В группе монотерапии амлодипином (Тенокс®) отмечено достоверное снижение концетрации ХС ЛПНП с 3,88±0,82 до 3,45±0,78 ммоль/л (p<0,05), однако достоверной динамики уровня общего ХС, ХС ЛПВП и ТГ выявлено не было. На фоне терапии амлодипином и аторвастатином все показатели липидного обмена также достигли достоверного улучшения. Так, уровень ОХС снизился с 6,36±0,75 до 4,51±0,67 ммоль/л (p<0,0001), ХС ЛПНП – с 3,98±0,83 до 2,42±0,57 ммоль/л (p<0,0001), ТГ – с 2,37±0,95 до 1,33±0,52 ммоль/л (p<0,001), а уровень ХС ЛПВП повысился с 1,29±0,3 до 1,47±0,35 ммоль/л (p<0,05).

Исходно у 45% (27) пациентов диагностировано нарушение углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе – у 36,7% (22) и гипергликемии натощак – у 8,3% (5) пациентов. В группе монотерапии аторвастатином выявлено достоверное снижение уровня глюкозы как натощак, так и постпрандиального с 5,69±0,66 до 5,39±0,54 ммоль/л (p<0,05) и с 6,5±1,56 до 5,41±1,17 ммоль/л (p<0,05) соответственно; а также уровня ИРИ натощак с 12,96±7,93 до 9,59±5,05 мкМЕ/мл (p<0,05). В группе пациентов, принимавших амлодипин, отмечалось достоверное снижение глюкозы натощак – с



5,7±0,8 до 5,36±0,69 ммоль/л (p<0,005), существенной динамики других показателей не отмечалось. Комбинированная терапия больных МС сопровождалась улучшением показателей углеводного обмена, однако статистически достоверно снизился только уровень глюкозы натощак – с 5,77±0,66 до 5,31±0,64 (p<0,01).

Улучшение показателей углеводного обмена сопровождалось достоверным снижением HOMA-IR во всех 3 группах лечения: на монотерапии аторвастатином – с 3,31±2,04 до 2,32±1,27 (p<0,01), на монотерапии амлодипином с 3,4±1,69 до 2,29±1,94 (p<0,05), в группе комбинированного лечения – с 3,83±3,52 до 2,96±2,56 (p<0,05).

При проведении СМАД и оценке степени ночного снижения АД было выявлено, что среди исследуемых пациентов 41,7% (25) нон-диперы и 13,3% (8) найт-киперы. У больных с МС на фоне терапии аторвастатином отмечалось достоверное снижение клинического САД с 138,89±5,02 мм рт. ст. до 134,17±3,54 мм рт. ст. (p<0,0001), однако клинически мало значимое. Уровень клинического ДАД достоверно не изменился. Напротив, в группах монотерапии амлодипином и комбинированного лечения произошло достоверное снижение клинического АД: САД снизилось с 145,61±4,77 мм рт. ст. до 124,44±5,66 мм рт. ст. (p<0,0001) и с 145,63±6,8 мм рт. ст. до 122,81±5,76 мм рт. ст. (p<0,0001) соответственно, ДАД снизилось с 84,72±6,29 мм рт. ст. до 76,94±4,89 мм рт. ст. (p<0,0001) и с 84,38±4,79 мм рт. ст. до 74,38±4,03 мм рт. ст. соответственно.

У пациентов в группе аторвастатина большинство показателей СМАД имело тенденцию к снижению, но не достигло статистической достоверности. Однако отмечалось достоверное снижение САДср, ИВ САД, вариабельности (STD) САД и ДАД в дневные часы и ИВ ДАД в ночные часы (табл. 1, 2). При анализе суточного профиля АД на фоне терапии амлодипином отмечалось снижение практически всех показателей СМАД (см. табл. 1, 2). Достоверно снизилось САДср и ДАДср как в дневное время суток, так и в ночные часы. Терапия амлодипином привела к уменьшению показателя «нагрузки давлением» САД и ДАД в дневные и ночные часы: достоверно снизился ИВ САД и ДАД. Отмечалось снижение STD САД и ДАД в дневные и ночные часы, однако достоверных значений достигла STD САД в ночное время. По данным СМАД у пациентов, принимавших комбинированную терапию, выявлено достоверное снижение практически всех изучаемых показателей. В дневные часы достоверно снизились САДср и ДАДср, ИВ САД и ДАД, а также STD САД (см. табл. 1). Уровень STD ДАД имел тенденцию к снижению, не достигший статистической достоверности. В ночные часы все показатели СМАД достоверно снизились на фоне комбинированного лечения (см. табл. 2).

Улучшение и нормализация показателей суточного профиля АД у пациентов с МС сопровождались улучшением показателей ДФ миокарда. При использовании метода традиционной ДпКГ у пациентов в группе аторвастатина (Аторис®) отмечено уменьшение показателя E/A с 1,24±0,26 до 1,14±0,31 см/с (p<0,05). Напротив, в группе амлодипина (Тенокс®) обнаружено увеличение E/A с 1,04±0,41 до 1,15±0,4 см/с (p<0,05) и снижение IVRT с 101,47±14,95 до 93,35±11,4 мс (p<0,05). При ДпКГ на фоне комбинированного лечения было выявлено высокодостоверное увеличение показателя E/A с 0,95±0,28 до 1,07±0,24 см/с (p<0,0001) и снижение IVRT с 111,62±17,54 до 96,54±8,42 мс (p<0,005). Значимой динамики уровня DT не было выявлено ни в одной из групп лечения.

По данным ТМД в группе лечения аторвастатином достоверных изменений исследуемых показателей выявлено не было. На фоне приема амлодипина (Тенокс®) отмечалось достоверное увеличение показателя Em/Am: в области митрального кольца по перегородочной стенке ЛЖ с 0,74±0,18 до 0,93±0,26 см/с (p<0,001), по боковой стенке – с 1,08±0,51 до 1,27±0,42 см/с (p<0,05). Отмечалось увеличение показателя E/Em, но не достигшее статистической достоверности. В группе комбинированного лечения достигнуто достоверное улучшение ДФ ЛЖ, сопровождаемое увеличением показателя Em/Am в области митрального кольца по перегородочной стенке с 0,68±0,14 до 0,8±0,14 см/с (p<0,005) и по боковой стенке с 0,98±0,48 до 1,15±0,61 см/с (p<0,01). Показатель E/Em увеличился в области митрального кольца по перегородочной стенке с 12,6±4,3 до 12,91±2,5 см/с и по боковой стенке с 10,04±5,6 до 10,65±4,8 см/с, но недостоверно.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования амлодипин подтвердил выраженный гипотензивный эффект и не только метаболическую нейтральность, но и продемонстрировал позитивное влияние на углеводный – наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы натощак, и липидный обмен – достоверное снижение ХС ЛПНП. Последний факт свидетельствует об определенном антиатерогенном действии препарата, которое неоднократно обсуждалось в литературе [23, 24]. Кроме того, стабильное гипотензивное действие амлодипина сопровождалось достоверным улучшением ДФ ЛЖ.

В группе монотерапии аторвастатином наряду с предсказуемым выраженным гиполипидемическим эффектом отмечалось позитивное действие лечения на углеводный обмен. В мировой литературе неоднократно дискутировался вопрос о негативном влиянии статинов на гликемические показатели. Большая часть исследований проведена на группе пациентов с СД типа 2. Часть из них доказала, что статины не изменяют показатели гликемии у данных больных [25]. Несмотря на неоднозначное мнение об этом, неоспоримым остается несомненное положительное влияние статинов на сердечно-сосудистую смертность и необходимость назначения их пациентам высокого риска. Значимый положительный эффект аторвастатина на показатели углеводного обмена, выявленный в представленном исследовании, связан с тем, что препарат назначался контингенту больных, не имеющих в анамнезе СД типа 2, а это были пациенты с МС. У больных с МС на фоне терапии аторвастатином наблюдалась нормализация косвенного показателя наличия ИР – HOMA-IR. Также в проведенном исследовании выявилось дополнительное позитивное действие аторвастатина на профиль АД. Отмечалось достоверное снижение САДср, ИВ САД, STD САД и ДАД в дневные часы и ИВ ДАД в ночные часы, что согласуется с литературными данными. В метаанализе более 800 больных, принимающих статины на фоне неизменной антигипертензивной терапии, была выявлена достоверная динамика именно показателей САД.

Комбинированная терапия Теноксом и Аторисом у больных с МС, АГ и дислипидемией оказывала стабильное гипотензивное действие, которое выражалось в достижении целевых уровней АД, улучшении профиля АД – снижение нагрузки давлением, вариабельности АД по данным СМАД, а также приводила к нормализации показателей липидного обмена. На фоне принимаемой терапии отмечалось достоверное снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, которые также достигли целевых значений. Наряду с этим метаболически позитивное действие данной комбинации проявлялось и в улучшении некоторых показателей углеводного обмена и чувствительности периферических тканей к инсулину, нарушение которой лежит в основе патогенеза МС. На фоне терапии амлодипином и аторвастатином выявлено достоверное снижение показателя HOMA-IR до нормальных значений. Органопротективное действие данной комбинации выражалось в значимом улучшении ДФ ЛЖ уже на фоне 24-недельной терапии. Одновременное эффективное воздействие на уровень АД, его суточный профиль, показатели липидного, углеводного обменов и ДФ ЛЖ на фоне комбинированного лечения амлодипином и аторвастатином у больных с МС является залогом успеха в предотвращении развития ССО.

Литература
1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2008.
2. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Мычка В.Б., Олимпиева С.П. Тяжесть метаболического синдрома определяется числом его компонентов. Системные гипертензии. 2011; 1.
3. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF et al. Sex and agerelated antihypertensive effects of amlodipine. Am J Cardiol 1996; 77: 713–22.
4. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation 2003; 107: 1401–06.
5. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42 (Suppl. 1): S87–91.
6. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomized trial. Lancet 2004; 363 (9426): 2022–3.
7. Liebson PR, Grandits G, Dianzumba. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1995; 91: 698–706.
8. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. J Hypertens 2001; 19 (2): 303–9.
9. Tatti P, Pahor M, Byington R et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET) in patients with hypertension and N1DDM. Diabetes Care 1998; 21: 597–603.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high–risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
11. Dahlof B, Sever P, Poulter N et al. The enhanced prevention of cardiovascular events with amlodipine-based regimen compared with an atenolol-based regimen. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
12. Ahaneku JE, Taylor GO, Agbedana EO et al. Effects of amlodipine on plasma lipid and lipoprotein levels in hypertensive parients. J Intern Med 1992; 232: 489–93.
13. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–58.
14. Collhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364 (9435): 685–96.
15. Balantyne C et al. Lipids and CVD management: towards a global consensus. Eur Heart J 2005; 26: 2224–31.
16. Strazzullo P et al. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension 2007; 49: 792–8.
17. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и профилакт. 2009; 7 (6, Прил. 2).
18. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
19. 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.
20. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997; 30 (6): 1527–33.
21. Appleton CA, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 426–40.
22. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваск. тер. и профилакт. 2007; 6 (6, Прил. 3).
23. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). J Am Coll Cardiol 2002; 35: 592–99.
24. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–26.
25. Sasaki J, Iwashita M, Kono S et al. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. J Atheroscler Thromb 2006; 13: 123–9.

Практические аспекты диагностики сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с сахарным диабетом типа 1 и 2

М.Н.Мамедов, М.Б.Бузуртанова, М.Н.Ковригина
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ

Резюме
Целью *настоящего исследования является изучение особенностей факторов риска, а также сравнительный анализ различных методов диагностики сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с сахарным диабетом (СД) типа 1 и 2 в клинико-амбулаторных условиях.*
Материал и методы. *В одномоментное клиническое исследование были включены 244 человека с СД типа 1 (60 женщин и 29 мужчин) и СД типа 2 (101 женщина и 54 мужчины) в среднем возрасте 46,4±1,5 года. Все пациенты были анкетированы с помощью опросника Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также у них измерялись артериальное давление (АД) механическим тонометром и с помощью автоматического прибора OMRON M3 Expert, частота сердечных сокращений, антропометрические показатели, в том числе с помощью монитора состава тела OMRON BF508. Всем пациентам измеряли концентрацию глюкозы натощак в венозной крови и капиллярной крови (глюкометр OMRON Optium Omega), гликированного гемоглобина (%), общего холестерина и триглицеридов.*
Результаты. *Среди лиц с СД типа 1 уровень глюкозы в венозной крови натощак достоверно выше по сравнению с пациентами с СД типа 2. Средние показатели уровня глюкозы натощак в венозной крови составили 8,3±0,4 ммоль/л, а в капиллярной крови – 7,7±0,3 ммоль/л. Таким образом, разница между двумя методами измерения составила 6,7±0,6%. У пациентов с СД типа 1 артериальная гипертония встречается в 2,5 раза меньше по сравнению с больными СД типа 2. Между показателями АД, измеренными механическим и автоматическим приборами, различие составило менее 1%. Среди женщин с СД типа 2 ожирение выявляется в 44% случаев, а среди мужчин – в 42% случаев. У больных с СД типа 1 ожирение выявляется не более чем в 30% случаев. Средние показатели процентного содержания жира, включая висцеральный жир, как у женщин, так и у мужчин с СД типа 2 с учетом возраста соответствует высокому отклонению от нормы. Среди лиц с СД типа 1 этот показатель менее выражен по сравнению с больными СД типа 2. У большинства мужчин и женщин с СД типа 1 и 2 выявлена гиперхолестеринемия.*
Заключение. *Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска выявляются не только среди лиц с СД типа 2, но и среди пациентов с СД типа 1. Результаты экспресс-определения глюкозы глюкометром OMRON Optium Omega с технологией FreeStyle, а также измерения АД с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert с технологией Intellisense, сопоставимы со значениями референсных методов. Определение процентного содержания жира, в том числе висцерального жира, среди лиц с СД имеет важное диагностическое значение.*
Ключевые слова: *сахарный диабет типа 1 и 2, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.*

Diagnosis of cardiovascular risk factors in subjects with types 1 and 2 diabetes mellitus: Practical aspects

M.N.Mamedov, M.B.Buzurtanova, M.N.Kovrigina

Summary

Aim: *to study the specific features of risk factors and to comparatively analyze different diagnostic methods of cardiovascular risk factors in subjects with types 1 and 2 diabetes mellitus (DM) in in- and outpatient settings.*

Materials and methods. *The cross-sectional clinical trial enrolled 244 patients with type 1 DM (60 women and 29 men) and type 2 DM (101 women and 54 men) whose mean age was 46,4±1,5 years. All the patients were interviewed using the World Health Organization (WHO) questionnaire; also, their blood pressure (BP) was measured with a mechanical tonometer and an OMRON M3 Expert automatic device; hear rate and anthropometric parameters with an OMRON BF508 body composition monitor. Fasting venous and capillary blood glucose concentrations were estimated using an OMRON Optium Omega glucosometer and glycosylated hemoglobin (%), total cholesterol and triglycerides were also measured in all the patients.*

Results. *In the patients with type 1 DM, the fasting level of glucose in the venous blood was significantly higher than in those with type 2 DM. Its mean values in the venous and capillary blood were 8,3±0,4 and 7,7±0,3 mmol/l, respectively. Thus, the difference between the two measuring methods was 6,7±0,6%. In the patients with type 1 DM, arterial hypertension was 2,5 times less common than in those with type 2 DM. The difference between the BPs measured using the mechanical and automatic devices was less than 1%. Among the women and men with type 2 DM, obesity was found in 44 and 42% of cases, respectively. In the patients with type 1 DM, obesity was identified in more than 30% of cases.*

In both the women and men with type 2 DM, the mean percentage of fat, including visceral one, corresponded, in terms of age, to the high deviation of the normal value. Among the subjects with type 1 DM, this index was less marked than among those with type 2 DM. Hypercholesterolemia was detected in the majority of women and men with types 1 and 2.

Conclusion. *The traditional cardiovascular risk factors are identified in not only in subjects with type 2 MD, but also in those with type 1. The results of rapid glucose estimation with a free-style OMRON Optium Omega glucosometer and those of BP measurements with an Intellisense OMRON M3 Expert autonomic tonometer are comparable with the values of the reference methods. The determination of the content of fat, including visceral one, among the subjects with DM is of great diagnostic value.*

Key words: *types 1 and 2 diabetes mellitus, risk factors, cardiovascular diseases.*

Сведения об авторах

Мамедов Мехман Ниязиевич – д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Бузуртанова Марина Борисовна – аспирант лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска отд. эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Ковригина Марина Николаевна – мл. науч. сотр. лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска отд. эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ. E-mail: Mkovrigina@gnicpm.ru

Введение

Сахарный диабет (СД) является одним из актуальных медицинских и социальных проблем современного общества, имеющий негативный прогноз во всем мире. Согласно данным ВОЗ в настоящий момент численность диагностированного СД составляет 171 млн человек, а через 20 лет ожидается ее увеличение до 366 млн, т.е. на 114% [1].

Около 90% пациентов с СД имеют тип 2. По данным исследования EURODIAB IDDM Complication Study, у 3250 больных СД типа 1 из 16 стран Европы частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 9% у мужчин и 10% у женщин. Она увеличивалась с 6% в возрастной группе 15–29 лет до 25% в возрастной группе 45–59 лет, а также зависела от длительности СД [2].

Согласно результатам Британского исследования по изучению СД (UKPDS) увеличение уровня гликированного гемоглобина на 1% увеличивает все причины смерти на 14%, осложнения, связанные с диабетом, на 21%, периферическую сосудистую патологию на 43% и микрососудистые заболевания на 37%. Известно, что основной причиной смерти лиц с СД типа 2 являются ССЗ, связанные с атеросклерозом [3]. В литературе также имеются данные о сердечно-сосудистых осложнениях при СД типа 1. Через 20 лет после начала СД ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностируют у 29% больных СД типа 1 и нефропатией, и 2–3% у больных без нефропатии [2]. В ряде исследований сравнивали риск сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирующийся с СД типа 2 и ИБС в анамнезе. В финском исследовании в течение в среднем 17 лет наблюдали 51 735 мужчин и женщин в возрасте от 25 до 74 лет (9201 из них умер). Относительный риск сердечно-сосудистой смерти с поправкой на другие факторы риска у мужчин с СД, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и обоими заболеваниями составил 2,1, 4,0 и 6,4 соответственно по сравнению с мужчинами, у которых отсутствовали СД или ИМ. У женщин относительный риск составил 4,9, 2,5 и 9,4 соответственно. Относительный риск смерти от любых причин составил 1,8, 2,3 и 3,7 у мужчин и 3,2, 1,7 и 4,4 у женщин. У мужчин и женщин с СД общая смертность была сопоставимой, однако сердечно-сосудистая смертность была значительно выше у мужчин [4]. Таким образом, наличие СД и ИМ в анамнезе сопровождается значительным увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности.

В целом СД и гипергликемия сама по себе и ее последствия являются важными факторами риска ИБС и сердечно-сосудистой смертности. Наряду с этим высока роль и сопутствующих факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, дислипидемия и курение, в увеличении риска развития ИБС у больных СД. Доказано, что между некоторыми факторами риска и СД типа 2 имеется тесная патогенетическая связь, и успешная первичная профилактика может способствовать значительному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности среди этой категории пациентов [5, 6]. Наряду с этим кардиологический профиль пациентов с СД типа 1 изучен недостаточно.

В связи с необходимостью проведения широкого скрининга и самоконтроля, основных сердечно-сосудистых факторов риска, также требуются доступные и простые в обращении медицинские приборы. В настоящий момент на рынке представлены экспресс-аппараты для измерения уровня сахара, общего холестерина (ХС), триглицеридов, автоматического измерения артериального давления (АД), определения процентного содержания жира в организме и т.д. [7, 8]. Сопоставление экспресс-методов диагностики с референсными методами и приборами имеет важное практическое значение.

Цель настоящего исследования – изучение особенностей факторов риска, а также сравнительный анализ различных методов диагностики сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с СД типа 1 и 2 в клинико-амбулаторных условиях.

Материал и методы

Клиническое исследование носит одномоментный и сравнительный характер. Всего были включены 244 человека с СД типа 1 и 2 в среднем возрасте 46,4±1,5 года. Из них 60 женщин (средний возраст 49,9±1,2 года) и 29 мужчин (средний возраст 45,3±0,8 года) имеют СД типа 1 (в целом 89 пациентов с СД типа 1), и у 101 женщины (средний возраст 47,5±1,1 года) и 54 мужчин (средний возраст 43,0±0,9 года) диагностирован СД типа 2. Критериями исключения являлись:

- диагностированные ССЗ, включая стенокардию напряжения, ИМ, мозговой инсульт;
- сердечная недостаточность стадии IIb и III;
- тяжелые и рефрактерные нарушения ритма и проводимости;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- онкологические заболевания;
- психические нарушения.

Всем пациентам исходно проводилось:

- Анкетирование с помощью опросника ВОЗ, включающего социально-демографические показатели, наследственность, алкогольный статус, курение, физическую активность и учет сопутствующих заболеваний.
- Двукратное измерение АД и частоты сердечных сокращений в положении сидя с помощью механического тонометра и автоматического тонометра OMRON M3 Expert с технологией интеллектуального измерения Intellisense. Для анализа использовали среднюю величину из двух измерений.
- Антропометрические показатели: рост (м), масса тела (кг), индекс массы тела – ИМТ (кг/м^2), окружность талии (см). Для оценки абдоминального ожирения использовали критерии Международной федерации диабета – МФД (окружность талии 94 см и более для мужчин и 80 см и более для женщин) [9].
- Измерение абдоминального жироотложения, общей массы жировой ткани с помощью монитора состава тела OMRON BF508 (Япония);
- Электрокардиограмма регистрировалась в покое в 12 стандартных отведениях.

Биохимические анализы определялись централизованно в лаборатории, прошедшей федеральную стандартизацию. Кровь брали утром натощак после 12-часового голодания.

Содержание общего ХС (ммоль/л) и триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов на биохимическом автоматическом анализаторе фотоколориметрическим методом.

Всем пациентам измеряли уровень глюкозы натощак в венозной крови (глюкозооксидазный метод на фотоэлектроколориметре) и капиллярной крови (сухой глюкозодегидрогеназный метод с использованием тест-полосок и глюкометра OMRON Optium Omega) и гликированного гемоглобина (%).

Статистический анализ

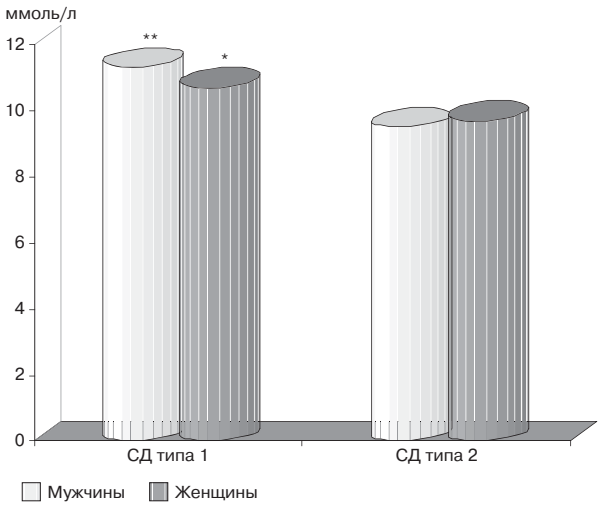
Ввод данных в региональном исследовательском центре производился в системе ACCESS MS OFFICE. Редактирование и статистический анализ осуществлялся программой SAS (Statistical Analysis System) сотрудниками ГНИЦ ПМ. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получали с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Использовались стандартные критерии значимости: χ-квадрат, t-тест Стьюдента (2-выборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа.

Результаты исследования и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, полностью завершили все основные этапы запланированного протокола. Основной задачей настоящего исследования было изучение факторов риска ССЗ у мужчин и женщин с СД. Актуальность проблемы обусловлена тем, что у лиц с СД такие факторы риска, как гипергликемия, АГ, дислипидемия и ожирение, в 2–4 раза увеличивают частоту сердечно-сосудистой смертности. Их своевременное выявление и доступный комплексный контроль (тонометр-глюкометр-монитор состава тела) может способствовать значительному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности. Согласно протоколу нами были проанализированы 5 факторов сердечно-сосудистых факторов риска (гипергликемия, АГ, ожирение, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия), имеющие прогностическое значение в развитии осложнений и потери трудоспособности среди лиц, страдающих СД.

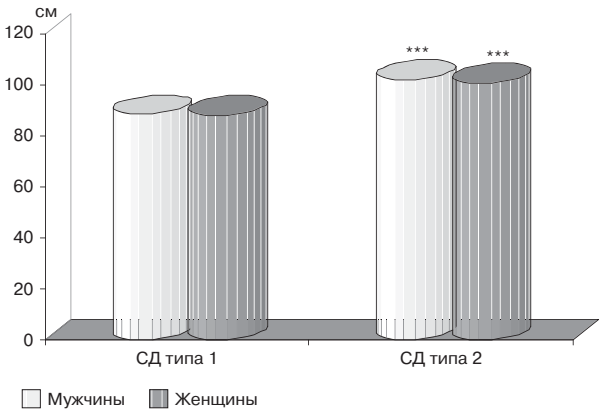
Наряду с этим был проведен сравнительный анализ результатов различных инструментальных и лабораторных методов диагностики. Полученные результаты свидетельствуют, что гликемический статус у пациентов с СД типа 1 и 2 различается. Так, среди лиц с СД типа 1 уровень глюкозы в венозной крови натощак достоверно выше по сравне-

Рис 1. Концентрация глюкозы в венозной крови натощак у лиц с СД типа 1 и 2.



*p<0,05, **p<0,01 – достоверность различия между группами пациентов с СД типа 1 и 2.

Рис. 2. Показатели окружности талии у мужчин и женщин с СД типа 1 и 2.



***p<0,001 – достоверность различия между группами пациентов с СД типа 1 и 2.

нию с пациентами с СД типа 2. Это может объясняться особенностями клинического течения и степенью компенсации гликемического статуса у лиц с СД типа 1 и 2 (рис. 1).

В подгруппе пациентов с СД типа 1 (n=56) и 2 (n=64) был проведен сравнительный анализ уровня глюкозы из венозной (референсный метод) и капиллярной (экспресс-диагностика глюкометром OMRON Optium Omega) крови натощак. Средние показатели уровня венозной крови натощак составили 8,3±0,4 ммоль/л, а в капиллярной крови 7,7±0,3 ммоль/л. Таким образом, разница между двумя методами измерения (среднее различие) составила 6,7±0,6%.

АГ является одним из мощных факторов, способствующих развитию мозгового инсульта и ИМ у лиц с СД типа 2. С другой стороны, известно, что между АГ и нефропатией также имеется причинно-следственная связь [10]. Следовательно, наличие двух патологий может негативно влиять на прогноз пациентов и СД типа 1. В целом среди лиц с СД типа 2 АГ выявлена в среднем в 83% случаев (85% – среди мужчин, 81% – среди женщин), что соответствует литературным данным. У пациентов с СД типа 1 АГ встречается в 2,5 раза меньше по сравнению с больными СД типа 2. Так, среди мужчин АГ с СД типа 1 выявлена в 28% случаев, а среди женщин – в 31% случаев. В подгруппе пациентов с СД типа 1 и 2 также был осуществлен сравнительный анализ результатов двух методов измерения АД в положении сидя. Средний уровень систолического АД, измеренного с помощью механического тонометра, оказался 147,3±4,0 мм рт. ст., а при использовании автоматического тонометра OMRON M3 Expert составил 148,2±4,0 мм рт. ст. Разница составляет менее 1%, т.е. 0,7%. Аналогичные результаты получены по диастолическому АД, 86,1±2,4 мм рт. ст. и 86,9±2,9 мм рт. ст. соответственно. Другими словами, между двумя методами измерения АД нет статистически значимого различия.

По данным экспертов ВОЗ, во всем мире ожирением (ИМТ>30 кг/м²) страдают 400 млн взрослых, а избыточной массой тела (ИМТ 25–30 кг/м2) 1,6 млрд взрослых. В ближайшее 10 лет ожидается увеличение частоты этих метаболических нарушений на 44 и 75% соответственно. Безусловно, эта тенденция также способствует увеличению частоты СД и его осложнений [11]. В рамках настоящего исследования мы изучали особенности нарушений жирового обмена у лиц с СД типа 1 и 2.

Избыточная масса тела встречалась чаще среди женщин с СД типа 2 в 36% случаев, тогда как среди женщин с СД типа 1 выявлена избыточная масса тела – 24%. Среди мужчин с СД типа 1 и 2 избыточная масса тела выявлена в 29 и 30% случаев соответственно. Однако среди лиц с СД типа 2 ожирение встречается достоверно часто. Так, среди женщин с СД типа 2 ожирение выявляется в 44% случаев, а среди мужчин – в 42% случаев. У больных с СД типа 1 ожирение выявляется не более чем в 30% случаев. По литературным данным, среди пациентов с СД типа 1 ожирение встречается редко.

Для оценки абдоминального ожирения применялись критерии Международной федерации диабета, согласно которым значение окружности талии более чем 94 см для мужчин и 80 см для женщин позволяет установить диагноз. Средние показатели окружности талии среди мужчин и женщин с СД типа 2 оказались статистически значимо больше по сравнению с аналогичными показателями лиц с СД типа 1 (рис. 2).

Интересно, что в отличие от мужчин большинство женщин с СД типа 1 также имеют абдоминальное ожирение по критериям МФД, 60 и 28% соответственно. Среди пациентов с СД типа 2 частота абдоминального ожирения довольно высокая: 96% среди женщин и 63% среди мужчин.

Долю жировой массы, висцерального жира и мышечной массы среди лиц с СД типа 1 и 2 изучали с помощью монитора состава тела OMRON BF508 (метод с применением биоэлектрического импеданса). Как видно из таблицы, среди лиц с СД типа 2 жировая масса организма достоверно больше (в среднем на 23% среди мужчин и на 42% среди женщин) по сравнению с пациентами с СД типа 1.

Согласно литературным данным классификация процентного содержания жира в организме имеет гендерные особенности [12]. В норме в различных возрастных диапазонах процентное содержание жира в организме женщины в 2 раза больше по сравнению с мужчинами. Полученные результаты свидетельствуют, что средние показатели процентного содержания жира как у женщин, так и у мужчин с СД типа 2 с учетом возраста соответствует высокому отклонению от нормы. Среди лиц с СД типа 1 этот показатель менее выражен по сравнению с больными СД типа 2. Аналогичная тенденция отмечается и по объему висцерального жира. Так, среди лиц с СД типа 2 объем висцерального или абдоминального жира выше в среднем на 68% среди мужчин и на 80% среди женщин по сравнению с пациентами с СД типа 1.

Мы проанализировали также особенности липидного обмена у пациентов с СД. Гиперхолестеринемия преобладает в основном у женщин с СД типа 2 (в 82% случаев), тогда как у мужчин гиперхолестеринемия встречается относительно реже – в 55% случаев. Интересно, что среди мужчин с СД типа 1 гиперхолестеринемия встречается также часто: 55% среди мужчин и 65% среди женщин соответственно.

Гипертриглицеридемия выявлена с одинаковой частотой как среди женщин, так и среди мужчин с СД типа 1 – 21%, тогда как среди мужчин с СД типа 2 диагностирована в 37% случаев, а среди женщин с СД типа 2 – в 44% случаев.

Средние значения антропометрических показателей у мужчин и женщин с СД типа 1 и 2, измеренных монитором состава тела OMRON BF508

Показатели	СД типа 1		СД типа 2	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Жировая масса, %	22,6±2,2	26,0±1,6	27,8±1,7**	36,8±1,2***
Висцеральный жир, %	8,2±0,8	6,2±0,6	13,8±1,2**	11,2±0,5***
Мышечная масса, %	36,4±1,4*	33,1±1,1*	32,2±0,9	27,2±0,7

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – достоверность различия между группами пациентов с СД типа 1 и 2.

Таким образом, гиперлипидемия является одним из приоритетных направлений профилактики ССЗ среди пациентов как с СД типа 2, так и СД типа 1.

Заключение

Результаты клинического исследования продемонстрировали, что традиционные сердечно-сосудистые факторы риска выявляются не только среди лиц с СД типа 2, но и среди пациентов с СД типа 1. Результаты экспресс-определения глюкозы глюкометром OMRON Optium Omega, а также измерения АД с помощью автоматического прибора OMRON M3 Expert с технологией интеллектуального измерения Intellisense, сопоставимы со значениями референсных методов. Определение процентного содержания жира, в том числе висцерального жира, среди лиц с СД имеет важное диагностическое значение. Этот метод может применяться и для оценки эффективности профилактических и лечебных процедур. Использование комплекса приборов OMRON (глюкометр-тонометр-жироанализатор) в домашних условиях является важным звеном оценки эффективности лечения, а также увеличивает приверженность пациентов лечению.

Литература

1. Golagiuri. 2006 WHO/IDF Guidelines on the diagnostic criteria for diabetes and impaired glycaemic regulation. Diabetes Medicine 2006; 23 (Suppl. 4): 570.
2. Lloyd CE, Stephenson J, Fuller JH, Orchard TJ. A comparison of renal disease across two continents; the epidemiology of diabetes complications study and the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetes Care 1996; 19 (3): 219–25.
3. Turner RC, Millns N, Neil HA et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin depend diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). BMJ 1998; 316: 823–8.
4. Haffner SM, Lehto S, RЂnnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. New Engl J Med 1998; 339: 229–34.
5. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F et al. GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med 2004; 164: 1457–63.
6. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A Balanced overview. Diabetes Care 1992; 15: 318–68.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2004; 27: s15–35.
8. Ощепкова Е.В., Цагарешвилия Е.В., Рогоза А.Н. Метод самоконтроля артериального давления (возможности и ограничения). Cons. Med. 2006; 8 (11): 52–5.
9. Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. Diabetic medicine 2003; 20 (9): 693–702.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА, 2006; с. 200–1.
11. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160–7.
12. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. Am J Clin Nutr 2000; 72 (3): 694–701.

Состояние функции эндотелия у больных подагрой с артериальной гипертензией

Н.Н.Кушнаренко, А.В.Говорин, К.Е.Кушнаренко
ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

Резюме
Цель: *изучить функциональное состояние эндотелия у мужчин с подагрой в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).*
Материал и методы. *В работе представлены результаты изучения функционального состояния эндотелия у 175 больных подагрой. Диагноз выставлен на основании критериев по Wallace. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью аппарата АВРМ (Meditech, Венгрия). Исследование состояния эндотелия проводили с помощью ультразвуковой допплерографии плечевой артерии в условиях проб с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая реакция) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая реакция) при помощи аппарата Philips-EMVISOR (Япония); измерение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) – методом дуплексного сканирования. Мочевую кислоту сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста (HUMAN, Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание нитрита/нитрата (Parameter™, Австрия) и эндотелина-1 в сыворотке крови (Biomedica Group, Австрия). Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft).*
Результаты. *У пациентов с подагрой развивается повреждение эндотелия, сопровождающееся усилением нитроксидпродуцирующей функции, повышением концентрации эндотелина-1 сыворотки крови и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Выявленные изменения наиболее выражены у пациентов с подагрой в сочетании с АГ.*
Заключение. *Для диагностики сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой необходимо использовать метод СМАД, ультразвуковую допплерографию плечевой артерии с определением эндотелийзависимой вазодилатации и толщины КИМ, исследование нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и определение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови. В комплексное лечение сердечно-сосудистых расстройств у больных с первичной подагрой необходимо включать препараты ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, в качестве антигипертензивной терапии применять ингибиторы рецепторов к ангиотензину II.*
Ключевые слова: *подагра, эндотелиальная дисфункция, нитроксидпродуцирующая функция, эндотелин-1, артериальная гипертензия.*

Endothelial function in patients with gout associated with arterial hypertension
N.N.Kushnarenko, A.V.Govorin, K.E.Kushnarenko

Summary
Aim: *to study endothelial function at men with gout in accompanied by arterial hypertension.*
Material and methods. *Endothelial function has been studied in 175 males with gout. Diagnosed on the basis of criteria on Wallace. Daily monitoring of arterial pressure investigated by means of the device ABPM (Meditech, Hungary). Condition research an endothelial function carried out by means of an ultrasonic Doppler of a humeral artery in the conditions of tests with a reactive hyperemia (endothelium-dependent reaction) and nitroglycerine (endothelium-independent reaction) by means of the device Philips-EMVISOR (Japan); measurement of thickness of a complex intima–media – a method of duplex scanning. Uric acid serum of blood detemined by fermentative colorimetric test (HUMAN, Germany). By method of the solid immunofermental analysis determined the content of nitrite/nitrate (Parameter™, Austria) and endotelin-1 in blood serum (Biomedica Group, Austria). For statistical data processing software package was used Statistica 6,0 (StatSoft).*
Results. *At patients with gout damage an endoteliya, being accompanied strengthening of nitroksid producing function, high concentration of endotelin-1 serum of blood and violation of endothelium-dependent vasodilatation. The revealed changes are most expressed at patients by gout in accompanied by arterial hypertension.*
Conclusion. *For diagnostics of cardiovascular complications at patients with gout it is necessary to use a Daily Monitoring of Arterial Pressure, an Doppler humeral artery with definitions of an endothelium-dependent vasodilatation of thickness of thickness of a complex intima-media, research of nitroksid producing function, nitroksid produtsiruyushchy function and contents definition endotelin-1 in blood serum. In complex treatment of cardiovascular frustration at patients with gout necessary include w-3 polyunsaturated fatty acids as antihypertensive therapy used inhibitors of angiotensin receptors.*
Key words: *gout, endothelial dysfunction, nitric oxide-producing activity, endothelin-1, arterial hypertension.*

Сведения об авторах
Кушнаренко Наталья Николаевна – канд. мед. наук, зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматол. фак. ГБОУ ВПО ЧГМА Росздрава
Говорин Анатолий Васильевич – д-р мед. наук, проф., ректор, засл. врач РФ, зав. каф. факультетской терапии ГБОУ ВПО ЧГМА Росздрава
Кушнаренко Кирилл Евгеньевич – ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО ЧГМА Росздрава

Введение. Результаты многочисленных клинических исследований последних лет показали важную роль эндотелия в развитии многих состояний – артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [1, 2]. На сегодняшний день сформировалось понятие эндотелиальной дисфункции, под которой понимают дисбаланс противовоспалительных, вазодилатирующих, антиатерогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и выработкой провоспалительных, протромботических и вазоконстрикторных субстанций – с другой [3, 4]. Дисфункция эндотелия выявляется при многих состояниях, ассоциирующихся с риском возникновения атеросклероза, и отражает самую раннюю стадию атеросклеротического поражения сосудов [5]. Одним из ранних проявлений дисфункции эндотелия служит увеличение выработки веществ, относящихся к классу вазоконстрикторов, в частности эндотелинов, и как следствие нарушение эндотелийзависимых вазомоторных реакций [6]. Повышение уровня мочевой кислоты (МК) выступает в качестве важного фактора эндотелиальной дисфункции, играющей непосредственную роль в патогенезе сердечно-сосудистого поражения [7–10]. Однако тонкие механизмы эндотелиального повреждения у больных с первичной подагрой до конца не изучены. В связи с этим целью нашего исследования было изучение функционального состояния эндотелия у мужчин, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ.

Материал и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 175 мужчин с различным течением заболевания (рецидивирующее и хроническое), находившихся на лечении в терапевтических стационарах города Читы в период с 2007 по 2011 г. Средний возраст пациентов составил 47,1±6,0 года. Работа проводилась с учетом Хельсинской декларации, Конвенцией Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996 г.); национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). В первую группу вошли пациенты,

Таблица 1. Некоторые показатели СМАД у мужчин с подагрой

Показатель	1-я группа	2-я группа
	Нормотоники	Пациенты с АГ
	(n=74)	(n=101)
ЧССсут, уд/мин	69 [63,5; 80]	69,5 [60; 78,5]
Циркадный индекс	1,19 [1,13; 1,31]	1,21 [1,15; 1,22]
САДдн	129 [122; 134]	140,5 [128; 146]*
ВарСАДдн,%	14 [11; 16]	15 [12; 18]*
ДАДдн	82 [78; 87]	92 [79; 95]*
ВарДАДдн,%	10 [9; 12]	10 [8; 11]
СрАДдн	99 [93; 101]	95 [90; 103]
ВарСрАДдн	10 [8; 12]	10 [8; 10]
САДн	119 [117; 120]	136 [120; 141]*
ВарСАДн	12 [8; 16]	13,5 [11; 18]*
ДАДн	69 [63; 75]	86,5 [72; 92]*
ВарДАДн	8 [6; 9]	8 [6; 9]*
СрАДн	71,5 [68; 83]	94 [82; 102]*
ВарСрАДн	11 [7; 14]	8 [7; 9]*
САДсут	124 [119; 126,5]	140 [124; 141]*
ДАДсут	76 [70,5; 82,5]	88 [75,5; 93]*
СрАДсут	93 [89; 97]	101,00 [88; 111]*

*Статистическая значимость различий по сравнению с группой нормотоников (p<0,05); ЧСС – частота сердечных сокращений. Здесь и в табл. 2, 3 данные представлены в виде медианы [25-й, 75-й перцентили].

страдающие подагрой, с нормальным артериальным давлением – АД (74 мужчины), во вторую – больные подагрой в сочетании с АГ (101 мужчина). Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace [11]. Критериями исключения из исследования явились вторичная подагра, острый подагрический артрит, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, острые воспалительные и хронические заболевания в стадию обострения, терапия аллопуринолом, нестероидными противовоспалительными препаратами, курение. Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с помощью аппарата АВРМ фирмы Meditech (Венгрия) с использованием программного обеспечения Medibase. Средняя длительность мониторирования составила 23,3±1,03 ч, интервал между измерениями АД – 15 мин днем и 30 мин ночью. Время сна указывалось индивидуально. Оценку данных, полученных при СМАД, проводили согласно рекомендациям Канадского общества по АГ [12]. Исследование состояния эндотелия проводили с помощью ультразвукового аппарата Philips-EMVISOR. Плечевая артерия лоцировалась на правой верхней конечности в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба, ее диаметр измеряли от передней до задней линии, разделяющей мышечную и эдвентициальную оболочки сосуда. При изучении функции эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНЗВД). Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия при проведении пробы с реактивной гиперемией рассчитывался коэффициент чувствительности плечевой артерии к изменению механического стимула – напряжения сдвига на эндотелии (К), характеризующий ее способность к вазодилатации [13]. Измерение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) проводили методом дуплексного сканирования с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц в продольном сечении нижней трети с коррекцией допплеровского угла с определением средней максимальной КИМ плечевой артерии. МК сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой (HUMAN, Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание нитрита/нитрата (Parameter™, Австрия) и эндотелина-1 в сыворотке крови (Biomedica Group, Австрия). Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft) с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки различий между несколькими группами применялся критерий Крускала–Уоллиса и медианный тест, в последующем группы сопоставлялись между собой при помощи критерия Дана. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ-квадрат. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего p<0,05.

Результаты

На основании показателей СМАД были выделены пациенты, страдающие подагрой, с нормальным АД (74 мужчины) – 1-я группа и в сочетании с АГ (101 мужчина) – 2-я группа. Некоторые показатели СМАД у мужчин с подагрой представлены в табл. 1.

У всех включенных в исследование мужчин было получено качественное изображение плечевой артерии, что позволило оценить диаметр сосуда, скорость кровотока и рассчитать ЭЗВД – показатель функционального состояния эндотелия, а также коэффициент чувствительности к напряжению сдвига кровотока (К).

Установлено, что по исходному диаметру плечевой артерии и исходной скорости кровотока различий между здоровыми мужчинами и больными подагрой не выявлено (табл. 2). На пике пробы с реактивной гиперемией у больных с нормальным АД и гипертензией увеличение диаметра плечевой артерии к исходному было достовер-

Таблица 2. Показатели УЗДГ плечевой артерии у мужчин с подагрой

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
		Нормотоники	Пациенты с АГ
	(n=29)	(n=74)	(n=101)
D_0, мм	4,3	4,1	4,2
	[3,8; 4,7]	[3,9; 4,3]	[4,0; 4,7]
D_1, мм	4,8	4,5	4,6
	[4,5; 5,6]	[4,2; 4,8]*	[4,3; 5,0]*
D_2, мм	5,3	5,3	5,2
	[4,6; 6,0]	[4,9; 5,6]	[5,0; 5,7]
V_0, см/с	42,0	43,5	45,7
	[38,8; 45,1]	[39,0; 46,7]	[35,3; 47,1]
V_1, см/с	56,2	52,0	47,1*, **
	[49,2; 57,4]	[45,9; 58,0]	[43,0; 52,8]
ЭЗВД, %	17,8	8,7*	6,4*, **
	[12,7; 23,9]	[6,1; 12,6]	[3,3; 7,3]
ЭНЗВД, %	25,8	27,9	26,2
	[17,7; 36,3]	[21,2; 35,7]	[17,1; 30,0]
К, усл. ед.	1,8	0,21*	-0,54*, **
	[0,95; 2,92]	[-1,8; 0,72]	[-2,39; 0,29]
КИМ, мм	0,36	0,41	0,45*, **
	[0,31; 0,37]	[0,36; 0,51]	[0,37; 0,53]

*Здесь и далее в табл. 3: статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля (p<0,05); **статистическая значимость различий по сравнению с группой 1 (p<0,05). D_0 – исходный диаметр плечевой артерии; D_1 – диаметр плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией; D_2 – диаметр плечевой артерии при проведении пробы с нитроглицерином; V_0 – исходная скорость кровотока; V_1 – скорость кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией; К – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии.

но меньшим в сравнении с группой здоровых мужчин, при этом величина указанного параметра у больных 1 и 2-й групп статистически не различалась. Увеличение диаметра артерии в ответ на прием нитроглицерина у всех больных подагрой происходило в одинаковой степени и по показателю ЭНЗВД достоверных различий в исследуемых группах не выявлено. Установлено, что в группе больных АГ наблюдалось статистически большее снижение пиковой скорости кровотока, указывающей на то, что способность артериальных сосудов реагировать изменением своего диаметра в ответ на различные стрессовые реакции связана со способностью эндотелия «чувствовать» (или «не чувствовать») напряжение сдвига, которое напрямую зависит от изменения скорости кровотока. В наибольшей степени был изменен и коэффициент, характеризующий чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии (К). Указанный коэффициент у мужчин с нормальным АД был снижен в 8,5 раза по сравнению с контрольной группой, а в сочетании с АГ среднее значение данной величины было отрицательным. Эта величина определяет, насколько идеальна регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда; чем больше величина указанного коэффициента, тем лучше регуляция тонуса артерии; нулевое или отрицательное значение К свидетельствует о полной утрате регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции [14] у данной категории больных.

Ультразвуковая допплерография (УЗДГ) периферических артерий с высоким разрешением может служить одним из методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов, наиболее доступным маркером которого считают утолщение КИМ [15]. По нашим данным, величина КИМ у больных АГ оказалась достоверно большей, чем у пациентов с нормальным АД.

В результате проведения УЗДГ плечевой артерии и проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином получены очень вариабельные значения показателей, и усреднение в некоторой степени лишало их физиологического смысла, мы исследовали также частоту встречаемости эндотелиальной дисфункции в различных группах мужчин с подагрой, оценив эндотелиальную дисфункцию как качественный показатель. При этом наличие дисфункции эндотелия регистрировалось при значении ЭЗВД менее 10% [16]. Частота нарушений функционального состояния эндотелия у всех исследуемых мужчин, страдающих подагрой, составила 64,6% (113 человек). У пациентов с АГ эндотелиальная дисфункция встречалась чаще – в 72,2% случаев против 54% в группе мужчин с нормальным АД (p=0,01).

Анализируя клиническое течение заболевания, установлено, что при сочетании подагры с АГ количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов превышало количество пораженных суставов у больных подагрой с нормальным АД (5,0 [2,0; 7,0] против 2,0 [1,0; 2,0] соответственно; p<0,05). Больные подагрой с АГ в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита (3,0 [2,0; 7,0] и 2,0 [0,5; 2,0] соответственно; p<0,05) и выраженность болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале по сравнению с нормотониками (44,5 [37,0; 55,0] и 38,5 [33,5; 47,0] соответственно; p<0,05). Мужчины, страдающие подагрой в сочетании с АГ, имели более высокий уровень МК сыворотки крови по сравнению с больными подагрой с нормальным АД (см. табл. 2).

Установлено, что количество нитратов и суммарных метаболитов оксида азота у мужчин с АГ в 2,6 раза и

Таблица 3. Содержание МК, нитроксидпродуцирующая функция эндотелия и содержание эндотелина-1 сыворотки крови у мужчин с подагрой

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
		Нормотоники	Пациенты с АГ
	(n=29)	(n=74)	(n=101)
МК, мкмоль/л	247,49	476,0*	522,0*, **
	[200,0; 293,5]	[426,0; 514,0]	[464,0; 610,0]
NO_2	4,75	8,96*	10,77*
	[3,65; 5,62]	[2,24; 13,67]	[5,58; 13,74]
NO_3	12,79	23,54*	33,63*, **
	[8,37; 16,68]	[12,26; 40,87]	[24,36; 38,30]
NO_x	17,08	24,61*	42,99*, **
	[14,34; 22,26]	[21,30; 54,54]	[26,66; 51,11]
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,19	0,88*	1,36*, **
	[0,16; 0,27]	[0,77; 1,62]	[0,91; 2,32]

2,5 раза превышали показатели здоровых, с нормальным АД – в 1,8 и 1,4 раза превышали уровни указанных показателей, зарегистрированных в контрольной группе, а по содержанию нитритов у больных подагрой с нормальными и повышенными цифрами АД статистически значимых различий не обнаружено. При определении уровня эндотелина-1 у больных подагрой установлено, что максимальная концентрация исследуемого показателя отмечалась у пациентов с АГ, которая превышала показатели больных с нормальным АД и здоровых мужчин в 7,1 раза и на 35,3% соответственно (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа установлено, что показатель К, характеризующий тяжесть эндотелиальной дисфункции, находился в отрицательной корреляционной взаимосвязи с концентрацией эндотелина-1 (коэффициент корреляции – 0,42; $p<0,05$) и толщиной КИМ (коэффициент корреляции – 0,40; $p<0,05$). Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателем ЭЗВД и уровнем МК сыворотки крови (коэффициент корреляции – 0,34; $p<0,05$). Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между некоторыми параметрами СМАД: вариабельность систолического АД днем, % (ВарСАДдн, %), систолическое АД за сутки (САДсут), вариабельность диастолического АД ночью (ВарДАДн) и показателями эндотелина-1 (коэффициенты корреляции от 0,33 до 0,44; $p<0,05$). Положительная корреляционная взаимосвязь (коэффициент корреляции 0,42; $p<0,05$) существовала также между содержанием МК сыворотки крови и величиной КИМ плечевой артерии.

Обсуждение

Существенную роль в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой отводят дисфункции эндотелия, которой в настоящее время отводится роль универсального пускового механизма и фактора прогрессирования атеросклеротического процесса [2]. В клинических исследованиях последних лет появились сведения об эндотелиальной дисфункции у больных подагрой [7], однако тонкие клинико-патогенетические механизмы ее становления требуют дальнейшего изучения. В настоящее время предложены различные способы оценки функции эндотелия, которые включают функциональные методы исследования, а также клеточные и молекулярные маркеры активации и повреждения эндотелия. В нашем исследовании мы попытались изучить функциональное состояние эндотелия комплексно, оценив его нитроксидпродуцирующую способность [17], содержание эндотелина-1 сыворотки крови, ЭЗВД плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией с использованием УЗДГ. Последний способ является наиболее используемым в клинической практике ввиду своей относительной простоты и доступности [13].

Нами установлено, что продукция оксида азота, содержание эндотелина-1 сыворотки крови, была повышена у всех включенных в исследование мужчин с подагрой, при этом у пациентов с наличием АГ выявлены максимальные нарушения. Вероятнее всего повышение синтеза NO обусловлено выработкой провоспалительных цитокинов, эндотоксинов, атакой сосудистой стенки МК, механическим повреждением сосудистой стенки у больных подагрой в условиях специфического подагрического воспаления, возникающего у данной категории пациентов [6].

Анализируя клиническое течение подагры при сочетании с АГ, установлено, что наличие АГ утяжеляет течение заболевания. Так, количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов, частота атак в течение последнего года наблюдения и выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале у мужчин, страдающих подагрой в сочетании с АГ, превышали пациентов с подагрой с нормальным АД.

У 64,6% мужчин с подагрой выявлены нарушения функционального состояния эндотелия, характеризующиеся нарушением ЭЗВД и утолщением КИМ. Распространенность дисфункции эндотелия зависела от наличия АГ, у пациентов с АГ эндотелиальная дисфункция встречалась чаще, величина КИМ у больных АГ также оказалась достоверно большей, чем у пациентов с нормальным АД. Установленные корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими эндотелиальную дисфункцию, параметрами СМАД и содержанием МК сыворотки крови, позволяют говорить о взаимной сопряженности изученных процессов, которые вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование АГ у данной категории больных.

Заключение

Таким образом, у пациентов с подагрой развивается повреждение эндотелия, сопровождающееся усилением нитроксидпродуцирующей способности эндотелия, повышением концентрации эндотелина-1 сыворотки крови и нарушением ЭЗВД. Выявленные нарушения наиболее выражены при подагре в сочетании с АГ. Для диагностики сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой необходимо использовать метод СМАД, УЗДГ в условиях пробы с реактивной гиперемией и определением толщины КИМ плечевой артерии, исследование нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и определение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови. В ком-

плексное лечение сердечно-сосудистых расстройств у больных с первичной подагрой необходимо включать препараты ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, способные оказывать нормализующее влияние на функциональное состояние эндотелия, в качестве антигипертензивной терапии применять препараты, обладающие потенциальным урикозурическим действием (ингибиторы рецепторов к ангиотензину II). Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития атеросклероза у больных с первичной подагрой, которые нуждаются в тщательном контроле уриксмии и мониторинге состояния сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Котовщикова Е.Ф., Сюльжина Е.Н., Буевич Е.И., Веретенникова Л.С. Маркеры дисфункции эндотелия при остром инфаркте миокарда. Сибирск. мед. журн. (Иркутск). 2011; 1: 46–7.
2. Намаканов БА., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4 (6): 98–101.
3. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПбГМУ, 2003; 4–38.
4. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. FASEB J 1989; 3: 2007–18.
5. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия и ее коррекция при артериальной гипертонии. Рус. мед. журн. 2006; 2 (254): 127–31.
6. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
7. Лапкина НА., Баранов АА., Барскова В.Г. и др. Маркеры активации эндотелия при подагре. Тер. архив. 2005; 6: 62–5.
8. Склянова М.В., Злобина Т.И., Калягин А.Н. Клиническая характеристика и распространенность подагры по материалам Иркутского городского ревматологического центра. Сибирск. мед. журн. (Иркутск). 2007; 7 (7): 96–8.
9. Уразалина С.Ж., Титов В.Н., Балахонова Т.В. и др. Взаимосвязь мочевой кислоты с параметрами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки. Кардиол. вестник. 2011; 2: 31–7.
10. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation and vascular diseas. Semin Nephrol 2005; 25: 39–42.
11. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population. J Rheumatol 2004; 31: 1582–87.
12. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypert 1999; 11: 1149–57.
13. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией. Кардиология. 1998; 3: 37–41.
14. Затейщикова АА., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология. 1998; 9: 68–76.
15. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 21: 1011–53.
16. Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. Clin Cardiol 1997; 20: 426–32.
17. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. Рос. кардиол. журн. 2005; 4: 94–8.

Особенности водно-электролитного обмена у больных артериальной гипертонией и влияние на его параметры различных классов гипотензивных препаратов

Л.Н.Самерханова[1], М.М.Лукьянов[2], В.П.Масенко[1], С.А.Бойцов[2]
[1]ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ;
[2]ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ

Резюме
В обзорной статье рассмотрены патофизиологические механизмы нарушений водно-электролитного обмена и их роль в формировании артериальной гипертонии, а также влияние различных классов антигипертензивных препаратов на его параметры.
Ключевые слова: *артериальная гипертония, водно-элетролитный обмен, гипотензивные препараты.*

Features of water and electrolyte balance in patients with essential hypertension and effects of different classes of antihypertensive drugs on water and electrolyte balance parameters
L.N.Samerkhanova, M.M.Loukianov, V.P.Masenko, S.A.Boytsov

Summary
This paper is a review of publications about pathophysiological mechanisms of water and electrolyte balance disturbances and their role in the development of essential hypertension, about effects of different classes of antihypertensive drugs on water and electrolyte balance parameters.
Key words: *essential hypertension, water and electrolyte balance, antihypertensive drugs.*

Сведения об авторах
Самерханова Лилия Надировна – аспирант отд. системных гипертензий ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. E-mail:lsamerkhanova@mail.ru
Лукьянов Михаил Михайлович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ
Масенко Валерий Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ
Бойцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ

В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, артериальная гипертония (АГ) остается одной из самых актуальных проблем кардиологии. Распространенность АГ увеличивается с возрастом и превышает 80% среди лиц пожилого и старческого возраста [1–3].

Одним из ключевых механизмов в развитии АГ является нарушение водно-электролитного обмена, в частности натриевого обмена [4]. Натрий – основной внеклеточный ион, определяющий величину осмотического давления, объем крови и внеклеточной жидкости. Создаваемый им осмотический градиент служит непосредственной движущей силой для молекул воды [5]. Главную роль в регуляции ионного состава и объема циркулирующей жидкости (ОЦЖ) играют почки. Изменение объема жидкости вызывает соответствующую реакцию регулирующих систем почек: увеличение объема способствует росту экскреции натрия и воды, и, наоборот, его уменьшение вызывает снижение экскреции натрия [6].

Эпидемиологические исследования по изучению распространенности АГ показали увеличение числа случаев ее у населения, особенно в старших возрастных группах, употребляющего большое количество поваренной соли или живущего в местности, где вода содержит много хлорида натрия. Другим фактором развития АГ у пациентов пожилого возраста служит снижение эффективности натрийуреза вследствие ряда причин, в частности, из-за естественной инволюции почечной ткани, а также ишемии почечной ткани, воспалительных процессов в почках и мочевыделительных путях [7].

Ведущими патогенетическими механизмами натрийзависимой АГ являются: нарушение выделения натрия в связи с констрикцией почечных артерий [8]; повышение скорости проксимальной реабсорбции натрия [9]; нарушения деятельности симпатической нервной системы [11], а также синтеза простагландинов [12] и физиологической регуляции высвобождения ренина [10]; дисфункция эндотелия ввиду снижения образования оксида азота [12].

В исследовании Intersalt, включившем более 10 тыс. человек из 32 стран, доказана роль избыточного потребления поваренной соли в развитии АГ [13]. Надежным маркером количества соли в рационе является экскреция натрия с мочой, оцененная за сутки. L.Centonza и соавт. [14] провели суточное мониторирование артериального давления (АД) на протяжении 26 ч у лиц с нормальным уровнем АД и потреблением соли не более 170 ммоль/сут. Во всех случаях было зарегистрировано снижение уровня АД и уменьшение экскреции натрия в ночное время. Также была выявлена взаимосвязь между приемом пищи и натрийурезом при горизонтальном положении тела [15]. В экспериментах A.Guyton [16] описал взаимосвязь между АД и экскрецией натрия. Так, повышение уровня АД способствует усилению экскреции натрия, уменьшению объема крови с последующим снижением АД. В то же время при резком снижении АД уменьшается экскреция натрия, что приводит в последующем к увеличению объема крови и повышению уровня АД [17]. Изменение уровня АД и экскреции натрия в течение дня имеет большое значение при подборе гипотензивной терапии, выявлении генетически обусловленных причин развития АГ. У здоровых людей выделение натрия максимально в течение дневного периода и минимально ночью во время сна, что может быть обусловлено известными циркадными изменениями уровня АД в течение суток [18–21].

В соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов, Европейского общества гипертонии и Всемирной организации здравоохранения ежедневное потребление соли не должно превышать 5 г/сут [1–3]. Установлено, что в группах

людей, употребляющих много поваренной соли, АГ протекает тяжелее, с более высокой частотой случаев смерти от мозгового инсульта. Для этих больных характерным является более раннее развитие гипертрофии левого желудочка и гиперхолестеринемии [22]. Выявлена положительная корреляция между порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли и толщиной стенок левого желудочка, площадью поверхности тела, уровнем среднесуточного диастолического АД (ДАД), вариабельностью ДАД в среднем за сутки и в ночное время [23].

Рекомендации по ограничению потребления натрия с пищей зачастую не соблюдаются вследствие более высокого порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у больных АГ, причем значительно чаще, чем в целом в популяции [24]. Высокий порог солевой чувствительности встречается в среднем у 20% здоровых лиц [25]. Пониженная солевая чувствительность наблюдается у 40–50% больных АГ [25]. Натрийзависимая АГ чаще встречается у женщин, чем у мужчин [26]. Вместе с тем отмечено, что у одних людей повышенное употребление соли легко вызывает повышение АД, а в других случаях уровень АД остается нормальным [27]. Поэтому принято выделять «сольчувствительных» и «сольнечувствительных» людей.

Повышенную чувствительность к натрию связывают с мутациями гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [22]. Установлено существование связи I/D полиморфизма гена АПФ с особенностями натрийзависимой АГ [28]. В формировании сольчувствительности принимает участие инсерционный аллель гена АПФ. Отягощенная наследственность в отношении эссенциальной АГ связана с аллелем D [20, 28]. Увеличение экспрессии гена ангиотензина II – АТ II (типа 1) наблюдается при избыточной солевой нагрузке [29]. У больных АГ прослеживается негативное влияние D аллеля гена АПФ на эффективность проводимой терапии, а также на вариабельность АД и его циркадный ритм [20].

Большое значение в развитии «солевой гипертонии» имеет наследственная предрасположенность. Роль наследственной предрасположенности к заболеванию подтверждена опытом выведения специальных пород крыс Dahl, у которых при кормлении соленой пищей быстро развивалась АГ [30]. Почки у части больных АГ имеют генетический дефект, из-за которого выведение избытка натрия и воды, усиливающееся в норме при повышении АД, возможно только при более высоком, чем у здоровых лиц, перфузионном давлении [31].

Важная роль в развитии АГ отведена электролитному обмену калия и магния. Калий и магний содержатся главным образом внутри клеток, концентрация калия в плазме – 4,5 ммоль/л, а в клетках – 100 ммоль/л. Эта значительная разница поддерживается благодаря активной деятельности «насосов» мембраны, выводящих из клеток натрий и вводящих в них калий. При нарушении деятельности этих ионных насосов увеличивается содержание в клетках гладкой мускулатуры натрия и уменьшается содержание калия и магния, что ведет к задержке воды и утолщению сосудистой стенки [32]. Это не только уменьшает их просвет, но и повышает чувствительность: под влиянием даже слабых сосудосуживающих воздействий спазм наступает быстрее, выражен в большей степени, резче возрастает периферическое сопротивление кровотоку и повышается АД. Калий уменьшает наклонность сосудов к спазму, увеличивает выведение почками натрия и воды. Добавление калия к диете значительно снижает повреждающее действие поваренной соли [33]. По данным исследования T.Kotcher и соавт. [34], добавление к пище калия (50–120 ммоль/сут) снижало систолическое АД (САД) на 6 мм рт. ст., а ДАД – на 3 мм рт. ст., что сопоставимо с действием диуретиков. Аналогично калию действует и магний. В ряде работ описан генетически детерминированный магниевый дефицит (хромосомы lq 23–lq32, 2q23.1,5q31.1-5qter и др.), ассоциированный с предрасположенностью к АГ [35]. По данным 6-месячного плацебо-контролируемого исследования, добавление в рацион магния (20 ммоль/л) продемонстрировало достоверное снижение САД, в то время как изменение ДАД было незначительным [34].

Не менее важную роль в развитии АГ имеет и повышение содержания внутриклеточного кальция. При избытке кальция в клетках усиливаются сокращения сердца и тонус гладкой мускулатуры сосудов, что ведет к повышению АД. У сольчувствительных больных АГ часто выявляются повышенная экскреция кальция с мочой, более низкий уровень ионизированного кальция в сыворотке крови, повышенные уровни паратиреоидного гормона и витамина В. Из этого можно сделать вывод о взаимосвязи обмена кальция в организме и регуляции АД [36–39].

Нарушения регуляции обмена кальция как причины развития АГ были изучены Ю.В.Постновым и С.Н.Орловым [40], которые сформулировали «мембранную» теорию АГ. Суть данной концепции заключается в том, что у больных АГ имеется генетически обусловленный дефект плазматических мембран, вызывающий нарушение трансмембранного транспорта кальция. Следствием этого является накопление кальция в цитозоле с последующим повышением контрактильности гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, усиление активации симпато-адреналовой системы, повышение секреции кортизола и инсулина. Все эти процессы закономерно ведут к повышению АД с одновременными морфологическими изменениями сосудов и сердца. Как уже говорилось, подтверждением значимости этих механизмов является многократно доказанный эффект блокаторов кальциевых каналов.

Поддержание постоянства объема циркулирующей крови и ее электролитного состава осуществляется регуляторными гормональными системами через их влияние на движение натрия и воды в почках. Непосредственное участие в регуляции баланса этих компонентов принимают следующие системы: антидиуретический гормон гипофиза (антидиуретический гормон, вазопрессин), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), предсердный натрийуретический фактор, простагландины, катехоламины, глюкокортикоиды и другие. Афферентным звеном регулярных систем являются осмо-, баро- и волюморецепторы сосудистой стенки.

Значение повышенного потребления натрия как причины АГ возрастает при некоторых эндокринных нарушениях, в частности при более активном выделении гормонов корой надпочечников, например альдостерона, задерживающих в организме натрий. Альдостерон в канальцах почек усиливает реабсорбцию ионов натрия и вызывает экскрецию ионов калия. Регуляция секреции альдостерона опосредуется системой ренин-ангиотензин [6]. Ренин секретируется в кровоток, в плазме крови он приводит к превращению ангиотензиногена в ангиотензин с последующим образованием АТ II, являющегося сосудосуживающим фактором, который вызывает почечную гипертензию и стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников [6].

В настоящее время активность ренина в плазме (АРП) крови не стоит рассматривать как показатель, который необходим в клинической практике только для диагностики сравнительно редко встречающихся вторичных форм АГ [40]. По данным ряда клинических исследований, подтверждено, что АРП является одним из прогностически значимых факторов сердечно-сосудистого риска. M.Alderman и соавт. показали достоверное увеличение риска острого инфаркта миокарда

по мере возрастания АРП [41]. L.Sechi и соавт. при обследовании больных эссенциальной АГ выявили, что рост АРП предрасполагает к активации эндотелийзависимого и плазменного звеньев гемостаза, что увеличивает вероятность тромбозов, в том числе на уровне микроциркуляции [42]. К росту АРП предрасполагают увеличение сывороточной концентрации общего белка, снижение экскреции натрия с мочой. Повышение АРП типично для пациентов с ожирением [40].

Диуретический эффект предсердного натрийуретического фактора, который в свою очередь является физиологическим антагонистом РААС и антидиуретического гормона, связан с увеличением скорости клубочковой фильтрации, задержкой реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных канальцах и собирательных трубочках, прямым влиянием на надпочечники и снижением секреции альдостерона. У больных с сольчувствительным характером АГ выявлены более низкие, чем при сольрезистентной АГ, уровни предсердного натрийуретического фактора на фоне высокосолевой диеты [42]. Так как этот пептид участвует в обмене натрия и воды, логично предположить его влияние на формирование АГ.

В регуляции водно-солевого обмена могут участвовать как минералокортикостероиды (МК), так и глюкокортикостероиды, хотя и в меньшей степени. Общим свойством МК является более сильное и избирательное действие на водно-солевой обмен. МК способствуют задержке натрия, хлора и воды, усилению выведения катионов калия и кальция.

Все больные АГ нуждаются в постоянной антигипертензивной терапии, позволяющей добиться целевого АД и связанного с этим снижения смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений, согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ, Европейского общества по АГ [1, 2]. При этом возраст пациентов может оказывать существенное влияние на эффективность различных антигипертензивных препаратов. В различных возрастных группах преобладают разные гемодинамические механизмы повышения АД, что влияет на эффекты антигипертензивной терапии.

Считается, что у молодых лиц отмечается большее значение активации симпатической системы и РААС в генезе повышения АД, что сопровождается более высокой эффективностью β-адреноблокаторов (БАБ) и ингибиторов АПФ (ИАПФ) [44]. Напротив, в пожилом возрасте более эффективны диуретики и блокаторы кальциевых каналов, обеспечивающие как уменьшение объема циркулирующей крови, так и снижение сосудистого сопротивления. На основании вышеизложенного данные группы препаратов преимущественно рекомендуются для лечения пожилых пациентов, тогда как некоторые рекомендации предлагают БАБ и ИАПФ как препараты выбора для лиц молодого возраста [1–3]. Лечение АГ у пожилых больных так же, как и у пациентов молодого возраста следует начинать с изменения образа жизни. Ограничение потребления поваренной соли и снижение веса оказывают существенный антигипертензивный эффект.

Рекомендации по диагностике и лечению АГ относят диуретики к основному классу антигипертензивных препаратов, которые могут применяться как в виде монотерапии, так и комбинированной антигипертензивной терапии. В качестве основных препаратов для лечения больных АГ используют тиазидные диуретики (гидрохлортиазид – ГХТ, индапамид), которые чаще назначают в комбинации с блокаторами рецепторов АТ I (БРА) или ИАПФ [45]. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос хлорида натрия в клетки канальцевого эпителия, вследствие чего снижается реабсорбция этих ионов в дистальных отделах канальцев. Повышение концентрации натрия в системе собирательных трубочек стимулирует его обмен на калий, что приводит к повышению потерь калия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики вызывают умеренно выраженную магнийурию. При регулярном приеме препаратов наблюдается снижение экскреции кальция [47], что делает их гипотензивными препаратами первого ряда при лечении больных с сопутствующим остеопорозом. Следует помнить, что кальцийсберегающее действие тиазидного диуретика усиливается при ограничении потребления натрия с пищей, но ослабевает при употреблении больших количеств поваренной соли [52].

Способность диуретиков снижать сосудистое сопротивление и вызывать гипотензивный эффект связана с основным салуретическим действием этих лекарственных препаратов. Один из возможных механизмов уменьшения сосудистого сопротивления включает снижение концентрации натрия в клетках гладкой мускулатуры, что может опосредованно привести к снижению содержания внутриклеточного кальция. В результате гладкомышечные клетки становятся более устойчивыми к спазмирующим стимулам. Эффективная гипотензивная терапия диуретиками сопровождается небольшим снижением объема плазмы и повышением активности ренина [48].

Эффективность лечения тиазидными диуретиками в отношении снижения уровня АД и уменьшения сердечно-сосудистой смертности доказана в многочисленных контролируемых сравнительных рандомизированных исследованиях, а также результатами метаанализов. В плацебо-контролируемом исследовании EWPHE (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial) в группе терапии ГХТ (25 мг/сут), триамтереном (50 мг/сут) у больных старше 60 лет отмечалось достоверное уменьшение смертности от инфаркта миокарда, общей сердечно-сосудистой смертности, числа нефатальных цереброваскулярных осложнений [46]. В исследовании STOP-Hypertension у пациентов с АГ в возрасте 70–84 лет лечение ГХТ также позволило снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них [50].

Для высоких доз тиазидного диуретика (ГХТ 50–100 мг/сут) доказана возможность неблагоприятного влияния на показатели углеводного, липидного, пуринового обмена и уровень калия в плазме крови. Использование низких доз ГХТ (12,5–25 мг/сут) в больших рандомизированных клинических исследованиях не сопровождалось увеличением числа новых случаев сахарного диабета, не было выявлено повышения уровня в крови общего холестерина по сравнению с плацебо [51].

Другие нарушения ионного состава плазмы (гипонатриемия, гипомагниемия) при терапии ГХТ, как и тиазидными диуретиками в целом, встречаются нечасто. Гипонатриемия чаще наблюдается у пожилых женщин в первые 2 нед терапии ГХТ. Снижение содержания внутриклеточного магния взаимосвязано с индуцированной диуретиками гипокалиемией. Клиническая значимость гипомагниемии на фоне терапии тиазидными диуретиками неясна. Необходимо подчеркнуть, что нарушения электролитного обмена и метаболические расстройства чаще всего отмечаются при применении ГХТ в дозах значительно больших, чем рекомендованы для моно- и комбинированной терапии в настоящее время.

Петлевые диуретики обладают способностью блокировать активный транспорт натрия. Эффект реализуется через ингибирование транспортного белка, обеспечивающего перенос ионов натрия, калия, хлора через эпителиальные клетки канальцев. Петлевые диуретики обладают выраженным стимулирующим действием на образование ренина, а при снижении ОЦЖ вы-

Таблица. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на водно-электролитный обмен

Препарат	K крови	Na крови	K мочи	Na мочи	ОЦЖ
Тиазидные диуретики (ГХТ до 25 мг/сут)	может отмечаться ↓ уровня	может отмечаться ↓ уровня	↑	↑	↓
Петлевые диуретики	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓
Антагонисты кальция	не влияют	может отмечаться ↓ уровня	не влияют	↑	↓
ИАПФ	↑	не влияют	не влияют	↑	не влияют
БРА	↑	не влияют	не влияют	↑	не влияют
БАБ	не влияют	может отмечаться ↓ уровня	не влияют	↑	↓
Агонисты центральных α_2-рецепторов	не влияют	не влияют	не влияют	↓	↑
Агонисты имидазолиновых I^1-рецепторов	не влияют	не влияют	не влияют	↑	↓
Прямой ингибитор ренина	не влияет	не влияет	не влияет	не влияет	↓

зывают рефлекторную активацию симпатической нервной системы, стимулируют механизмы внутрипочечной барорецепции. Компенсаторное повышение синтеза альдостерона ограничивает дальнейшие потери электролитов и воды [47, 48, 52]. Обоснованность включения петлевых диуретиков в схемы антигипертензивной терапии во многом обусловлена потребностью в стимуляции натрийуреза, без которой у этой категории пациентов не наблюдается существенного снижения уровня АД.

Гипотензивный эффект антагонистов кальция связан с периферической вазодилатацией, при этом происходит снижение АД, повышается приток крови к жизненно важным органам – сердцу, головному мозгу и почкам. Препараты данной группы увеличивают скорость клубочковой фильтрации. В результате внутрипочечного перераспределения кровотока увеличивается натрийурез, что приводит к дополнительному снижению сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови [52].

В механизме гипотензивного действия ИАПФ большое значение имеет уменьшение продукции и высвобождения альдостерона из надпочечников, что влияет на регуляцию калийнатриевого обмена и содержание в организме воды. Данный эффект ИАПФ ведет к уменьшению накопления натрия в сосудистых гладкомышечных клетках и ограничению избыточной вазоконстрикции, что особенно выражено при сольчувствительной АГ [53]. Учитывая, что содержание АПФ в эндотелии сосудов намного превышает его количество в циркулирующей крови, предполагается, что эндотелий сосудов является основной точкой приложения ИАПФ [54]. Длительная терапия препаратами данной группы вызывает структурные изменения артериальной стенки: уменьшение гипертрофии гладкомышечных клеток с ограничением количества избыточного коллагена. Достоверно увеличивается просвет периферических артерий [55]. Обратному развитию подвергается гипертрофия мышечной оболочки артерий и артериол [56], что связано с торможением миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [57, 58], со снижением образования в эндотелии сосудов эндотелина, оказывающего влияние на продукцию фактора роста эндотелия [59].

Предполагается, что при низкой реабсорбции натрия и высоком уровне в крови циркулирующего ренина степень гипотензивного эффекта ИАПФ должна быть более высокой, поскольку в этом случае уменьшение периферической вазоконстрикции связано со снижением образования циркулирующего АТ II [60]. Наряду с положительным влиянием на показатели гемостаза ИАПФ способствуют нормализации водного обмена, включая содержание свободной и связанной воды, ионов калия и натрия крови.

Антигипертензивная эффективность БРА не зависит от пола, активности РААС. Данные препараты могут с успехом применяться у пациентов разных возрастных групп. Механизм гипотензивного действия блокаторов АТ II сложный и складывается из устранения вазоконстрикции, вызванной АТ II, снижения тонуса симпатоадреналовой системы, а также натрийуретического действия. Соблюдение диеты с низким содержанием поваренной соли потенцирует почечные и нейрогуморальные эффекты блокаторов рецепторов АТ II, что приводит к более выраженному снижению уровня альдостерона, увеличению АРП и стимулированию натрийуреза. При этом не изменяется скорость клубочковой фильтрации. Данные эффекты обусловлены блокадой рецепторов АТ II, регулирующих реабсорбцию натрия в дистальных канальцах почек. При повышенном поступлении в организм поваренной соли эти эффекты ослабевают [61]. БРА, как и ИАПФ, могут повлиять на функцию почек и увеличить уровень калия.

Терапия БАБ у больных АГ и сердечной недостаточностью приводит к увеличению выведения натрия и воды за счет подавления канальцевого транспорта натрия. При этом снижается АРП и уменьшается порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, что способствует улучшению водно-электролитного обмена.

Препараты центрального действия, применяемые для лечения АГ, уменьшают периферическую симпатическую активность, вызывая снижение периферического сосудистого сопротивления, что приводит к достоверному снижению САД и ДАД [62]. Агонисты имидазолиновых I^1-рецепторов угнетают РААС и не вызывают задержки жидкости в организме. Активация имидазолиновых рецепторов приводит к увеличению синтеза арахидоновой кислоты и ингибированию Na^+/H^+-ионообменных каналов. Внутривенное применение моксонидина у крыс вызывало увеличение диуреза, экскреции натрия и калия. Увеличение диуреза при введении моксонидина коррелировало с возрастанием концентрации предсердного натрийуретического пептида, что может быть одним из механизмов, объясняющих развитие данного эффекта [63]. В исследовании на здоровых добровольцах рилменидин уменьшал индуцированную стрессом АГ, снижая как САД, так и ДАД. В то же время препарат не оказывал достоверного влияния на наблюдавшиеся при стрессе снижение клубочковой фильтрации, увеличение реабсорбции натрия и воды [64]. Под действием агонистов центральных α_2-рецепторов происходит уменьшение образования и содержания ренина в плазме крови, почечный кровоток сохраняется или даже увеличивается,

экскреция натрия и воды уменьшается. Поэтому препараты данной группы желательно комбинировать с диуретиками.

Перспективным альтернативным путем блокады РААС является прямое ингибирование ренина. Первым препаратом этой группы, эффективность которого была подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, является алискирен. Антигипертензивное действие алискирена доказано в различных исследованиях в широкой популяции пациентов независимо от возраста и пола. По данным ряда клинических исследований, алискирен не влияет на концентрацию калия в крови и не вызывает задержку жидкости в организме [65, 66]. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на водно-электролитный обмен суммировано в таблице.

Таким образом, в становлении и прогрессировании АГ большое значение придают особенностям состояния водно-электролитного обмена и систем его гормональной регуляции, нарушения которого являются в некоторых случаях основным патогенетическим звеном развития данного заболевания.

По данным ряда исследований, показано существование натрийзависимой АГ, в основе возникновения и развития которой лежит увеличенное потребление хлорида натрия. Клинические и экспериментальные данные указывают на то, что для достижения целевого уровня АД у лиц с сольчувствительной АГ ведущее значение имеют ограничение потребления поваренной соли и применение диуретиков, имеющих принципиально разные механизмы воздействия на водно-электролитный гомеостаз и снижение АД. Диуретики вызывают снижение осмотически активного натрия в организме: с одной стороны увеличивая почечную экскрецию, а с другой – увеличивают его связывание в тканевых структурах. Ограничение потребления поваренной соли, сохраняя реальную экскрецию и повышая тканевой обмен натрия, способствует выведению этого катиона из тканевых структур и организма в целом. Немаловажную роль в генезе АГ придают нарушениям электролитного обмена калия, магния, кальция, однако наиболее значимыми являются именно нарушения обмена натрия.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). 2010.
2. Mancia G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).
J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
3. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO). International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21 (11): 1983–91.
4. Susic D, Frohlich ED Salt consumption and cardiovascular, renal, and hypertensive diseases: clinical and mechanistic aspects. Cardiorenal Med 2011; 1 (3): 139–46.
5. Blaustein MP, Hamlyn JM. Signaling mechanisms that link salt retention to hypertension: endogenous ouabain, the Na(+) pump, the Na(+)/Ca(2+) exchanger and TRPC proteins. Biochim Biophys Acta 2010; 1802 (12): 1219–29.
6. Наточкин, Ю.В. Основы физиологии почек. Л.: Медицина, 1982.
7. Бойцов С.А. Артериальная гипертензия у пожилых: механизмы, особенности клинической картины, подходы к лечению. Cons. Med., 2008; 10 (9): 64–9.
8. Schmidlin O, Forman A, Tanaka M. NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African-Americans. Hypertension 1999; 33: 633–9.
9. Chiolero A, Maillard M, Nussberger J. Proximal sodium reabsorption. Hypertension 2000; 36: 631–7.
10. van Paassen P, de Zeeuw D, Renin inhibition improves pressure natriuresis in essential hypertension. J Nephrology 2000; 11: 1813–8.
11. Miyajima E, Yamada Y. Reduced sympathetic inhibition in salt-sensitive Japanese young adults. Hypertension 1999; 2: 301–7.
12. Cubeddu LX, Alfieri AB. Hoffmann IS Nitric oxide and salt sensitivity. Am J Hypertension 2000; 13 (9): 973–8.
13. INTERSALT Study an international co-operative study on the relation of blood pressure to electrolyte excretion in populations. I. Design and methods. The INTERSALT Co-operative Research Group J Hypertens; 1986: 4: 781–92.
14. Centonza L, Giovanna C, Chianca R et al. Short-term analysis of the relationship between blood pressure and urinary sodium excretion in normotensive subjects. Clin Sci (Lond) 2000; 98: 495–500.
15. Guyton AC Mechanisms mediating pressure natriuresis: what we know and what we need to find out. Clin Exp Pharmacol Physiol 2005; 32: 400–9.
16. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology (ninth edition). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2006; 526.
17. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AWJ et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med 1972; 52: 584–94.
18. Simpson GE. Diurnal variations in the rate of urine excretion for two hour intervals: some associated factors. J Biol Chem 1924; 59: 107–22.
19. Wesson LG Jr. Electrolyte excretion in relation to diurnal cycles of renal function: plasma electrolyte concentrations and aldosterone secretion before and during salt and water balance changes in normotensive subjects. Medicine (Baltimore) 1964; 43: 547–92.
20. Simpson GE. Changes in the composition of urine brought about by sleep and other factors. J Biol Chem 1929; 84: 393–411.
21. Manchester RC. The diurnal rhythm in water and mineral exchange and urinary sodium excretion in normotensive subjects. Clin Sci (Lond) 2000; 98: 495–500.
22. Поселюгина О.Б. Клинические особенности артериальной гипертонии в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Клин. мед. 2003; 8: 23–5.
23. Radin MJ, Holycross BJ. Salt-induced cardiac hypertrophy is independent of blood pressure and endothelin in obese, heart failure-prone SHHF rats. Clin Exp Hypertens. 2008; 30 (7): 541–52.
24. Константинов Е.Н., Некрасова А.А. и др. Определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании. Бюл. ВКНЦ СССР. 1983; 3: 30–5.
25. Marks JB. Salt-sensitive blood pressure – a mechanism for hypertension in diabetes? Int Diabetes Monitor 1997; 9 (3): 8–9.
26. Jackson T, Wright Jr. Determinants of Salt Sensitivity in Black and White Normotensive and Hypertensive Women. Hypertens 2003; 42; 6: 1087–92.
27. Исазадзе Г.М. Изменения гемодинамики у больных гипертонической болезнью в ответ на солевые нагрузки. Азербайджан. мед. журн., 1989; 6: 14–7.
28.Кондратьев Я.Ю. Полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента и генетическая предрасположенность к диабетической нефропатии при инсулинзависимом сахарном диабете. Пробл. эндокринологии. 1998; 4: 12–6.
29. Минушкина Л.О. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертония Новости кардиологии, русский медицинский сервер. 2003; http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/43474.
30. Dahl LK, Leitl G, Heine M. Influence of dietary potassium and sodium/potassium molar ratios on the development of salt hypertension. J Exp Med 1972; 136 (2): 318–30.
31. Dahl LK. Salt and hypertension. Am J Clin Nutr 1972; 25 (2): 231–44.
32. Chiolero A, Maillard M. Proximal Sodium Reabsorption. An Independent Determinant of Blood Pressure Response to Salt. Hypertension 2000; 36: 631–7.
33. Sorensen CM, Braunstein TH, Holstein-Rathlou NH, Salomonsson M. Role of vascular potassium channels in the regulation of renal hemodynamics. Am J Physiol Renal Physiol 2012; 302 (5): F505–18. Epub. 2011 Dec. 14.
34. Kotchen TA, McCarron DA. Dietary electrolytes and blood pressure. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation 1998; 613–7.
35. Suter PM. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke. Nutr Rev 1999; 57 (3): 84–8.
36. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро-, микроэлементы. М: ГЭОТАР-Медия 2008; 960–70.
37. Resnick LM. Calciotropic hormones in salt-sensitive essential hypertension: 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hypertensive factor. J Hypertens 1994; 12 (Suppl. 1): S1-S9.
38. Демешко О.Н. Чувствительность к поваренной соли и некоторые показатели кальциевого и натриевого обмена у больных эссенциальной гипертензией. Артериал. гипертензия. 2003; 9 (2): 22–5.
39. Lind L, Lithell H, Gustafsson IB, Pollare T. Calcium metabolism and sodium sensitivity in hypertensive subjects. Hum Hypertens 1993; 7 (1): 53–7.
40. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987.

41. Мухин НА, Фомин В.В. Активность ренина плазмы–фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена. Cons. Med., 2009; 11 (10): 38–44.
42. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. N Engl J Med 1991; 324: 1098–104.
43. Sechi LA, Novello M, Colussi G et al. Relationship of plasma renin with a prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage. Am J Hypertens 2008; 21 (12): 1347–53.
44. Ferri C, Bellini C, Coassin S et al. Abnormal atrial natriuretic peptide and renal responses to saline infusion in nonmodulating essential hypertensive patients. Circulation 1994; 90 (6): 2859–69.
45. Шляхто Е.В., Конради А.О. АЛЬТАИР. Артериал. гипертензия. 2006; 12; 3: 21–30.
46. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Диуретики в лечении больных артериальной гипертонией. Систем. гипертензии. 2009; 4: 9–12.
47. Кобалава ЖД., Виллевальде С.В. Диуретики – краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. Артериал. гипертензия. 2005; 11; 4: 271–4.
48. Карпов Ю.А. Диуретики и артериальная гипертония: что будет впереди? РМЖ 2010; 17 (18): 1095–100.
49. Law M. Salt, blood pressure and cardiovascular diseases. J Cardiovasc Risk 2000; 7 (1): 5–8.
50. Dahlof B. Sweedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). Clm Exp Hypertens 1993; 15: 925–39.
51. Lithell H, Hansson L, Skoog I. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. J Hypertens 2004; 22 (8): 1605–12.
52. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида. Артериал. гипертензия. 2005; 11 (2): 94–8.
53. Антагонисты кальция – дигидропиридины в лечении артериальной гипертензии. РМЖ (http://www.rmj.ru/articles_3681.htm).
54. Campese VM. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. Hypertension 1994; 23: 531–50.
55. Филатова Н.П. Применение периндоприла (престариума) при артериальной гипертонии. Терапевт. архив. 1995; 67 (9): 81–3.
56. Мазур Н.А. Органные поражения, нарушения метаболизма при артериальной гипертонии и влияние на них гипотензивной терапии. Терапевт. архив. 1995; 67 (6): 3–5.
57. Сидоренко В.А., Преображенский Д.В. Диапазон клинического применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла. Кардиология. 1998; 3: 85–90.
58. Johnston CI. Tissue angiotensin converting enzyme in cardie and vascular hypertrophy, repair and remodeling. Hypertension 1994; 23: 258 68.
59. Mancini GBJ, Henry GP, Macay C et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND study. Circulation 1996; 94: 258–65.
60. Pedram A, Razandi M, An R-M. Vasoactive peptides modulate vascular endothelial cell growth factor production and endothelial cell proliferation and invasion. J Biol Chem 1997: 272 (27): 17097–103.
61. Пекарский С.Е., Воротцова И.Н. Уменьшение гипертрофии левого желудочка и динамика параметров суточного мониторирования АД под влиянием рамиприла у больных эссенциальной артериальной гипертонией. Терапевт. архив. 1997; 69 (4): 18–20.
62. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. Hypertension 1998; 32: 387–92.
63. Минушкина Л.О, Затейщиков Д.А. Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике. Фарматека. 2002; 7 (8): 42–7.
64. Mukaddam-Daher S, Gutkowska J. Atrial natriuretic peptide is involved in renal action of moxonidine. Hypertension 2000; 35: 1215–20.
65. Fauvel JP, Najem R, Ryon B et al. Effects of rilmenidine on stress-induced peak blood pressure and renal function. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 34: 41–5.
66. Виллевальде С.В, Кобалава ЖД. Прямой ингибитор ренина алискирен: новые горизонты нефропротекции. Системн. гипертензии. 2010; 2: 71–8.

— * —

Правила подготовки рукописей для авторов

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Системные гипертензии» – официальный научно-практический журнал Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:
- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (WebofScience это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводимого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках;

3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:
- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах;

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы.

4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:
- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»:), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

Права и обязанности сторон

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и не направлена одновременно в другое издание.

2. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: media@con-med.com

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и править статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

5. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.