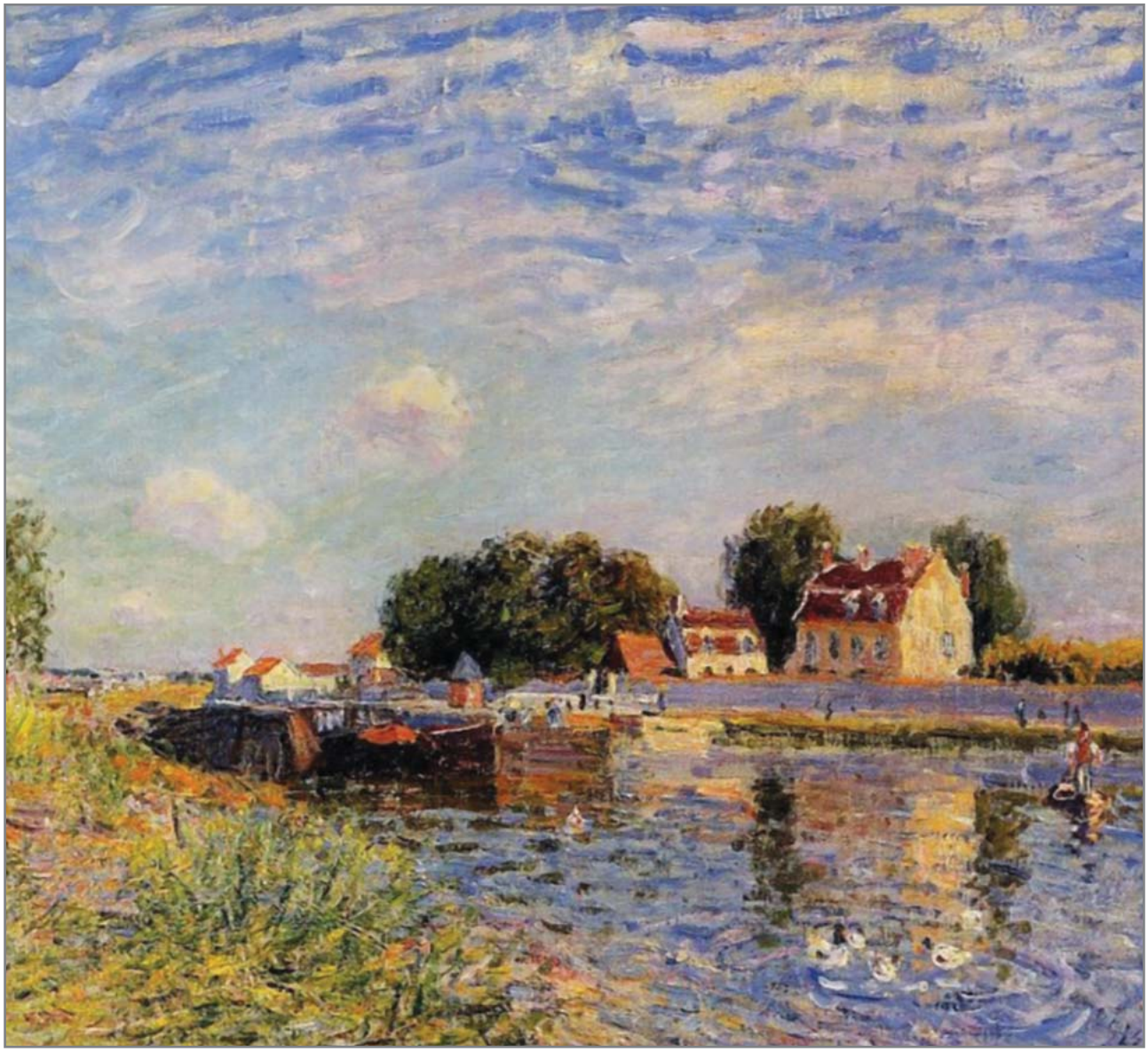
ISSN2075-082X

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Альфред Сислей (1885)

Том №9 №4
2012

В номере

Вариабельность артериального давления в течение суток как фактор риска развития осложнений артериальной гипертонии

Стрессиндуцированная артериальная гипертония

Проведение острых фармакологических проб у пациентов с легочной артериальной гипертензией

β-Адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии

Анализ проводимой антигипертензивной терапии и приверженности к ней пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сопутствующего сахарного диабета

Наличие домашнего тонометра как фактор, повышающий приверженность терапии больных артериальной гипертензией

Диуретики при артериальной гипертонии

Системные Гипертензии
Том №9, №4, 2012
System Hypertension
Том №9, №4, 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.

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного
производственно-практического издания допускается без размещения знака
информационной продукции.

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 (руководитель отдела),
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 (tatiana@con-med.ru)
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)
Директор по рекламе: Н.М. Сурова
Менеджеры по рекламе:
Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина, О.В. Грузинова
Работа с подписчиками:
Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru
Общий тираж 20 тыс. экз.

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

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

Вариабельность артериального давления в течение суток как фактор риска развития осложнений артериальной гипертонии. О.Д.Остроумова, К.У.Резникова 5

Диуретики при артериальной гипертонии: фокус на торасемид. Г.А.Барышникова, И.И.Степанова 11

Возможности лозартана в ангиопротекции при гиперурикемии у пациентов с артериальной гипертензией С.В.Недогода, А.А.Ледяева, Е.В.Чумачок, В.В.Цома, А.С.Саласюк 16

β-Адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии: на пути к разумному компромиссу Н.Б.Перепеч, В.Д.Шурыгина 22

Органопротективный эффект фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии эпросартаном и гидрохлоротиазидом при субклиническом и клиническом поражении органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью. Н.А.Козиолова, А.В.Бушмакина, Н.А.Ковалевская, И.М.Шатунова 28

Анализ проводимой антигипертензивной терапии и приверженности ей пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сопутствующего сахарного диабета. В.А.Сергеева 35

Возможности автоматических осциллометрических приборов при измерении артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий. А.Н.Рогоза, Ш.Б.Гориева 40

Наличие домашнего тонометра как фактор, повышающий приверженность терапии больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. Результаты исследования ВОПРОС М.Д.Смирнова, Е.В.Цыгареишвили, Ф.Т.Агеев, О.Н.Свирида, А.Е.Кузьмина, Т.В.Фофанова 44

Стрессиндуцированная артериальная гипертония – клинические особенности и возможности лечения Л.Г.Ратова, И.Е.Чазова 50

Использование препарата илопрост для проведения острых фармакологических проб у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Е.А.Белятко, Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова 54

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией разной степени. А.А.Громов, М.В.Кручинина, А.В.Рабко, В.А.Баум, В.М.Генералов 59

Анализ ассоциаций генетических маркеров эритроцитов крови системы AB0, Rh, MN, P, KELL с артериальной гипертензией у населения Республики Алтай. М.Ю.Огарков, Т.А.Мулерова, С.Н.Филимонов, Ф.А.Лузина, Е.Г.Онищенко 65

НОВОСТИ

Летняя школа по артериальной гипертонии 2012 г. в Дублине (Ирландия). Н.В.Блинова, Е.М.Елфимова 69

Contents

CARDIOLOGY

Diurnal blood pressure variability as a risk factor for complications of arterial hypertension. O.D.Ostroumova, K.U.Reznikova 5

Diuretics in arterial hypertension: a focus on torasemide. G.A.Baryshnikova, I.I.Stepanova 11

The abilities of losartan in angioprotection in hypertensive patients with hyperuricemia S.V.Nedogoda, A.A.Ledyaeva, E.V.Chumachok, V.V.Tsoma, A.S.Salasyuk 16

β-Adrenoblockers in therapy for arterial hypertension: on the way to reasonable compromise. N.B.Perepech, V.D.Shurygina 22

Organ-protective effect of fixed-dose combination antihypertensive therapy with eprosartan and hydrochlorothiazide for subclinical and clinical target organ damage in hypertensive patients N.A.Koziolova, A.V.Bushmakina, N.A.Kovalevskaya, I.M.Shatunova 28

Analysis of antihypertensive therapy and its adherence in hypertensive patients with and without concomitant diabetes mellitus. V.A.Sergeyeva 35

The capacities of automated oscillometric blood pressure measuring devices in patients with atrial fibrillation A.N.Rogoza, Sh.B.Goriyeva 40

The availability of a home tonometer as a factor that increases therapy compliance in outpatients with arterial hypertension M.D.Smirnova, E.V.Tsygareishvili, F.T.Ageyev, O.N.Svirida, A.E.Kuzmina, T.V.Fofanova 44

Stress-induced arterial hypertension – clinical features and treatment options. L.G.Ratova, I.E.Chazova 50

Iloprost for acute tests in patients with pulmonary arterial hypertension E.A.Belyatko, N.M.Danilov, Y.G.Matchin, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova 54

LABORATORY DIAGNOSTICS

Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with different degrees of arterial hypertension A.A.Gromov, M.V.Kruchinina, A.V.Rabko, V.A.Baum, V.M.Generalov 59

Analysis of associations between genetic markers of erythrocytes of AB0, Rh, MN, P, KELL blood group systems and arterial hypertension at the Altai Republic population. M.U.Ogargov, T.A.Mulerova, S.N.Filimonov, F.A.Luzina, E.G.Onishchenko 65

NEWS

The 2012 hypertension summer school in Dublin (Ireland). N.V.Blinova, E.M.Elfimova 69

Вариабельность артериального давления в течение суток как фактор риска развития осложнений артериальной гипертонии

О.Д.Остроумова, К.У.Резникова
Кафедра факультетской терапии и профболезней ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Резюме
В статье приведено определение и перечислены виды вариабельности артериального давления. Рассмотрено значение вариабельности артериального давления в течение суток как независимого фактора риска развития инсульта и инфаркта миокарда при артериальной гипертонии. Приведены данные собственного исследования о влиянии фиксированной комбинации амлодипина с лизиноприлом на уровень и вариабельность артериального давления в течение суток.
Ключевые слова: *вариабельность артериального давления, артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия, бисопролол, гидрохлоротиазид.*

Diurnal blood pressure variability as a risk factor for complications of arterial hypertension
O.D.Ostroumova, K.U.Reznikova

Summary
The paper gives the definition of blood pressure variability and lists its types. It considers the value of diurnal blood pressure variability as an independent risk factor of stroke and myocardial infarction in arterial hypertension. The authors present the data of their study of the effect of a fixed-dose combination of amlodipine and lisinopril on diurnal blood pressure levels and variability.
Key words: *blood pressure variability, arterial hypertension, combination antihypertensive therapy, bisoprolol, hydrochlorothiazide.*

Сведения об авторах
Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
Резникова Каринэ Умбертовна – аспирант каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И.Евдокимова

У здоровых лиц физиологическая адаптация к физическим или эмоциональным стимулам, периоды сна и бодрствования, изменение положения тела, естественно, приводят к изменению артериального давления (АД). Вариабельность АД – это колебания АД, превышающие физиологические. Различают несколько видов вариабельности АД:

1. Вариабельность АД в рамках визита: колебания клинического АД, измеряемого на плечевой артерии, при сравнении 3 последовательных измерений АД в ходе 1 визита к врачу.

2. Суточная вариабельность АД: колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы или, правильнее, в периоды бодрствования и сна) по данным амбулаторного суточного мониторирования АД (СМАД), превышающие суточные физиологические колебания АД. Вариабельность АД в течение дня (в период бодрствования) можно оценить также методом самоизмерения АД пациентом. Иногда в отношении вариабельности АД в течение суток также употребляют термин «краткосрочная вариабельность АД».

3. Вариабельность АД от визита к визиту или между визитами: различия по величине клинического (плечевого) АД между визитами (visit-to-visit variability). Определяют ее на основании повторных измерений АД с интервалами в несколько недель или месяцев и часто называют долгосрочной вариабельностью АД.

4. Вариабельность АД в разные дни – обычно 7 последовательных дней (day-to-day).

5. Вариабельность АД в разные сезоны (зима–весна–лето–осень).

Вариабельность АД (любой из ее видов) определяется как SD (стандартное отклонение) нескольких измерений или как коэффициент вариации (coefficient of variation, CV), равный отношению стандартного отклонения к среднему значению АД. Однако поскольку было установлено, что SD и CV хотя и слабо, но достоверно коррелируют с уровнем АД, не прекращаются попытки вывести коэффициент, который отражал бы вариабельность АД, но не зависел от его уровня [1].

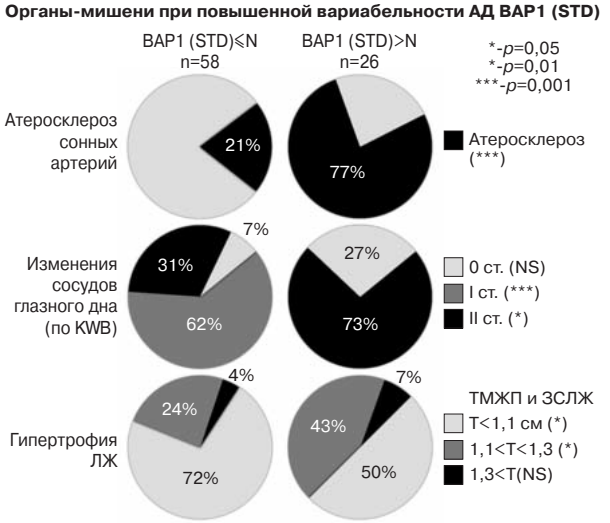
Влияние суточной вариабельности АД, как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) на риск сердечно-сосудистых событий широко изучалась в 1990–2000-е годы, когда и была выявлена прогностическая значимость повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы [2–8]. У больных артериальной гипертонией (АГ) была выявлена взаимосвязь вариабельности АД с наличием поражений органов-мишеней АГ и его прогрессированием [2–5]. Так, по данным, полученным в отделе артериальных гипертоний Научно-исследовательского института кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК), в группе больных с мягкой АГ и повышенной вариабельностью в сравнении с больными с нормальной вариабельностью АД (при одинаковом уровне АД по методу Короткова и средних величин АД по данным СМАД) отмечается достоверное увеличение частоты атеросклеротических изменений сонных артерий, изменений микрососудов глазного дна, эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка – ЛЖ (рис. 1) [2]. Частота выявления атеросклеротических изменений в сонных артериях отмечена у каждого пятого больного АГ с нормальной вариабельностью АД в течение суток, тогда как в группе пациентов с повышенной вариабельностью АД число таких больных достигало 77% (!). В исследовании Ohasama обнаружено прогностическое значение повышенной вариабельности АД как предиктора общей смертности, в другом исследовании – как предиктора сердечно-сосудистых событий [6, 7]. В исследовании PIOMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) отмечена взаимосвязь повышенной вариабельности АД с риском развития коронарных, цереброваскулярных и периферических сосудистых событий [8].

Однако предельные допустимые значения для заключений о повышенной вариабельности АД в течение суток в настоящее время находятся в стадии разработки. В качестве временных нормативов вариабельности (SD) для пациентов с АГ 1–2-й степени (АД 140–160/90–109 мм рт. ст.) в РКНПК сформированы (на основе оценки верхних пределов для нормотоников) следующие критиче-

ские значения: для САД – 15/15 мм рт. ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт. ст. (день/ночь) [2]. Пациенты относятся к группе повышенной вариабельности при превышении хотя бы одного из четырех критических значений [2]. Показатель вариабельности АД особенно чувствителен к количеству успешных измерений за время мониторирования. В целом анализ показал, что для достаточно точного расчета всех показателей СМАД, включая вариабельность АД в ночные часы, необходимо не менее 56 измерений АД в течение суток [2]. На основании этого выработан критерий успешности мониторирования при анализе СМАД: при интервалах между измерениями 15 мин в дневные часы/30 мин в ночные часы процент неудачных измерений должен быть менее 30% [2]. Ряд исследователей считают, что необходимо не менее двух успешных измерений в течение каждого часа мониторирования АД.

В последние годы интерес к суточной вариабельности АД опять вырос. Это связано с выходом результатов исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [9, 10]. Его результаты подтвердили важное значение вариабельности САД по данным СМАД как предиктора цереброваскулярных и коронарных событий [1]. Центральная роль исследования ASCOT в гипертензиологии обусловлена его масштабами. В исследовании ASCOT было

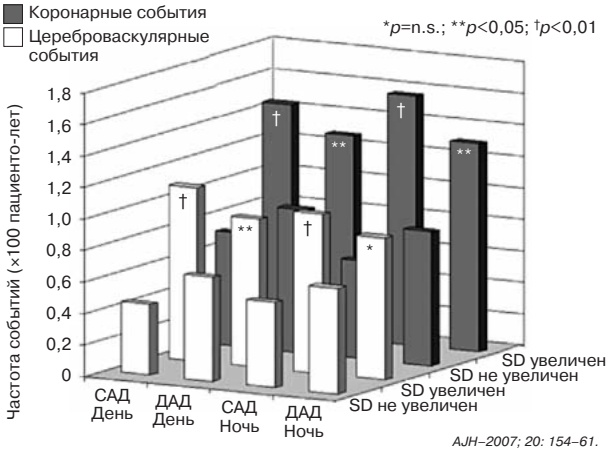
Рис. 1. Повышенная суточная вариабельность АД ассоциируется с более частым поражением органов-мишеней при АГ.



Предельно допустимые значения для заключений о повышенной вариабельности по СМАД находятся в стадии разработки: для САД – 15/15 мм рт. ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт. ст. (день/ночь). Пациенты относятся к группе повышенной вариабельности при превышении хотя бы одного из четырех критических значений.

А.Н.Рогоза, В.П.Никольский, Е.В.Ощепкова и соавт., 2005.

Рис. 2. Частота осложнений у больных АГ в зависимости от вариабельности АД в течение суток по данным СМАД.



AJH–2007; 20: 154–61.

две ветви – по снижению АД (ASCOT-BPLA – blood pressure lowering arm) и по снижению липидов (ASCOT-LLA – lipid lowering arm). В программу ASCOT-BPLA были включены 19 257 больных АГ. Помимо согласия участвовать в исследовании было три критерия включения в программу ASCOT-BPLA [9, 10]: АГ исходно с АД>160/100 мм рт. ст. без лечения или АД>140/90 мм рт. ст. на фоне лечения одним или большим количеством антигипертензивных препаратов, возраст старше 40 и младше 80 лет, наличие как минимум трех факторов риска развития сердечно-сосудистых событий. К этим факторам риска относились [2, 3]: гипертрофия миокарда ЛЖ, наличие патологических отклонений на электрокардиограмме (патологический зубец *Q*, блокада левой ножки пучка Гиса, изменения сегмента *ST* или зубца *T* ишемического генеза), сахарный диабет (СД) типа 2 (не требующий инсулинотерапии), поражение периферических артерий, наличие цереброваскулярных событий в анамнезе (включая транзиторные ишемические атаки) не менее чем 3 мес назад, мужской пол, возраст старше 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, регулярное курение, отношение концентрации общего холестерина (ХС) к ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови больше 6, раннее (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин) развитие ишемической болезни сердца у родственников 1-й линии.

После выхода результатов исследования ASCOT резко увеличилось количество исследований, посвященных вариабельности АД. Очень важным является исследование P.Verdecchia и соавт. (2007 г.), целью которого было изучение влияния вариабельности АД в большой по численности когорте больных АГ на риск инсультов и инфарктов миокарда [11]. Авторы использовали регистр пациентов с АГ, которые на момент включения не получали антигипертензивных медикаментов, при этом уровень АД был 140 мм рт. ст. и выше для САД или 90 мм рт. ст. и выше для ДАД как минимум на 3 визитах. Пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми осложнениями, как и больных со вторичными формами АГ, не включали в данный регистр. Также исключали больных с полной блокадой правой или левой ножки пучка Гиса, синдромом Вольфа–Паркинсона–Вайта, мерцательной аритмией. Всего в регистр были включены 2649 больных, средний возраст которых составил 51 год, из них – 47% женщин, около 7% пациентов с СД [11]. Исходно, до лечения, всем пациентам выполнялось СМАД – частота измерений: каждые 15 мин как в дневные (10:00–20:00), так и в ночные часы (00:00–06:00). Вариабельность АД считали повышенной, если SD САД в дневные часы превышало 12,7 мм рт. ст., ДАД в дневные часы – 10,4 мм рт. ст., САД в ночные часы – 10,8 мм рт. ст. и ДАД в ночные часы – 8,9 мм рт. ст. [11].

За период наблюдения у пациентов с исходно (на момент включения в регистр) повышенной вариабельностью АД было выявлено достоверно большее количество как коронарных, так и цереброваскулярных событий (рис. 2). Данная закономерность распространялась на вариабельность как в дневные, так и в ночные часы. У больных с нормальной и повышенной вариабельностью АД частота коронарных событий (100 человеко-лет) составила 0,72 vs 1,45 × 100 человеко-лет, 0,91 vs 0,29 × 100 человеко-лет, 0,62 vs 1,58 человеко-лет и 0,85 vs 1,32 × 100 человеко-лет для САД в дневные часы, ДАД в дневные часы, САД в ночные часы и ДАД в ночные часы соответственно (рис. 3). По данным мультивариантного анализа, риск коронарных событий был на 51% выше (p=0,024) у больных с повышенной вариабельностью САД в ночные часы по сравнению с пациентами с нормальной вариабельностью САД ночью. Частота цереброваскулярных событий у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью АД составляла 0,45 vs 1,10 × 100 человеко-лет, 0,66 vs 0,94 × 100 человеко-лет, 0,54 vs 1,01 × 100 человеко-лет, 0, 67 vs 0,90 × 100 человеко-лет для САД в дневные часы, ДАД в дневные часы, САД в ночные часы и ДАД в ночные часы соответственно (см. рис. 3) [11].

Таким образом, повышенная вариабельность САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы рассматривается в настоящее время как самостоятельный прогностически неблагоприятный фактор риска развития инсульта и инфаркта миокарда. Поэтому одной из задач антигипертензивной терапии (АГТ) на современном этапе следует рассматривать коррекцию повышенной вариабельности АД в течение суток.

Согласно 4-й редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010 г.) практически все приоритеты в лечении АГ отданы сейчас комбинированной АГТ [12]. С этой точки зрения огромный интерес представляют данные о влиянии разных рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов на вариабельность АД. Поэтому целью нашего исследования было изучение влияния фиксированной комбинации, содержащей «эталонный» β-блокатор бисопролол и тиазидный диуретик гидрохлоротиазид (ГХТ) – препарат Лодоз, на вариабельность АД в течение суток.

В исследование были включены 32 пациента 40–75 лет, средний возраст 51,3±2,1 года, 14 мужчин, 18 женщин с гипертонической болезнью II–III стадии, 1–2-й степени, не получавшие АГТ не менее 2 нед до включения в исследование. Избыточный вес или ожирение 1-й степени имели 24 пациента, 14 больных курили. АГ 1-й степени выявлена у 13 больных, АГ 2-й степени – у 19 пациентов. У всех обследованных наблюдалась систолодиастолическая АГ. До включения в исследование 43,8% больных ранее не получали предшествовавшего лечения по поводу АГ. Наиболее часто применяемыми антигипертензивными препаратами у остальных пациентов оказались эналаприл, верапамил и метопролол.

Критерии исключения:

- наличие критериев деменции по данным шкалы MMSE (24 и менее баллов);
- клинически значимое заболевание сердца (в том числе кардиогенный шок, недавно перенесенный (менее 6 мес назад) инфаркт миокарда с осложнениями, атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность);
- брадикардия;
- клинически значимое заболевание сосудов;
- клинически значимое заболевание эндокринной системы (в том числе СД типа 1 и 2 при уровне Hb A_{1c}>7%);
- клинически значимое заболевание крови;
- клинически значимое заболевание печени (в том числе цирроз печени с асцитом);
- клинически значимое иммунологическое заболевание;
- клинически значимые нарушения обмена веществ;
- клинически значимые заболевания легких;
- бронхиальная астма;
- клинически значимые заболевания почек (в том числе почечная недостаточность тяжелой степени – клиренс креатинина менее 10 мл/мин, гемодиализ);
- двусторонний стеноз почечных артерий;
- психические заболевания и расстройства;
- клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт в анамнезе любой давности, транзиторная ишемическая атака в течение ближайших 6 мес);
- злокачественная опухоль в анамнезе за последние 5 лет;
- хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций);
- злоупотребление какими-либо лекарственным средством;
- злоупотребление алкоголем;
- гиперкалиемия;
- индивидуальная непереносимость компонентов изучаемых препаратов;

ЛОДОЗ
бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг 6,25 мг

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика[1]
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность[1,3]
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией[2,3]

Сокращенная информация по назначению. Регистрационный номер МЗ РФ № ЛС – 0011912 от 18.08.2006. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой Бисопролол + Гидрохлоротиазид 2,5 мг/6,25 мг; 5 мг/6,25 мг; 10 мг/6,25 мг. **Показания:** артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу, гидрохлоротиазиду, другим тиазидам, сульфонамидам или другим компонентам препарата, тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада **II** и **I II** степени без искусственного водителя ритма, симптоматическая брадикардия (ЧСС менее 50 ударов в минуту), артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.), феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в том числе синдром Рейно, метаболический ацидоз, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), тяжелые нарушения функции печени, рефрактерная гипокалиемия, одновременное применение с сультопридом, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Побочное действие:** нарушение водно-электролитного баланс, головокружение, головная боль, ощущение похолодания или онемения в конечностях, тошнота, рвота, диарея, запор, повышенная утомляемость, брадикардия, нарушение AV проводимости, усугубление симптомов течения ХСН, бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе, депрессия, бессонница реакции гиперчувствительности. **Меры предосторожности:** не следует внезапно прекращать лечение, дозу необходимо снижать постепенно. Пациентам с компенсированной ХСН начинать лечение с минимальных доз препарата, постепенно увеличивая дозу. При длительном применении препарата Лодоз рекомендуется регулярно контролировать содержание: электролитов и уровня глюкозы сыворотки крови, особенно у пожилых пациентов. В случае назначения препарата с другим гипотензивным средством рекомендуется снижение дозы, по крайней мере, в начале лечения. **С осторожностью:** AV блокада **I** степени; стенокардия Принцметала; нарушения периферического кровообращения; гиповолемия; нарушение функции печени; гиперурикемия, псориаз, тиреотоксикоз, феохромоцитома, водно-электролитные нарушения. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка Лодоза, содержащая Бисопролол/Гидрохлоротиазид в дозе 2,5 мг/6,25 мг или 5 мг/6,25 мг, или 10 мг/6,25 мг. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. Am Heart J. 1995; 130: 359-366. **2.** Weir M.R., Prisant L.M., Papademetriou V. et al. Low-dose combination treatment for hypertension vs single-drug treatment – bisoprolol/ Hydrochlorothiazide vs Amlodipine, Enalapril, and placebo: Combined anylisis of comparative studies. Am J Ther. 1996; 5: 313-321. **3.** Чазова И.Е. и др. Системные гипертензии №4, 2010; 72-74.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентр». 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru.
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.

Takeda NYCOMED
Nycomed: a Takeda Company

Рис. 3. Суточная вариабельность АД – предиктор коронарных и цереброваскулярных событий.

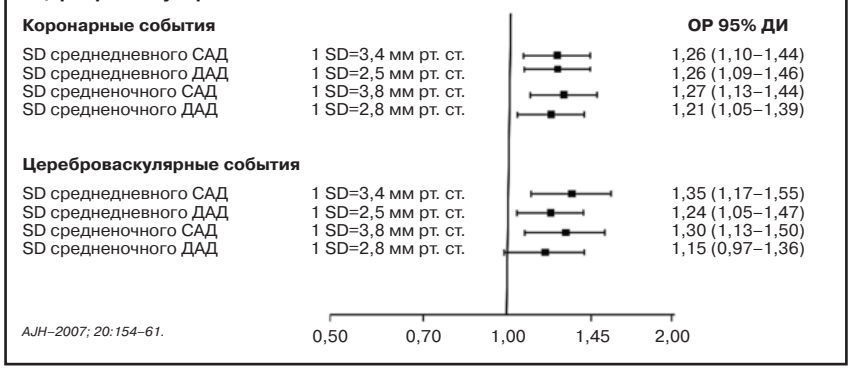


Таблица 1. Динамика показателей рутинного измерения АД и ЧСС у больных АГ, получавших АГТ в течение 12 нед (M±m)

Показатель	Группа Лодоз (n=32)
САД исходное, мм рт. ст.	157,4±1,96
САД на фоне лечения, мм рт. ст.	128,2±1,62*
Δ САД, мм рт. ст.	-29,2±2,68*
ДАД исходное, мм рт. ст.	98,9±3,01
ДАД на фоне лечения, мм рт. ст.	78,5±1,14*
Δ ДАД, мм рт. ст.	-20,4±2,03*
ЧСС исходная, уд/мин	88,1±1,24
ЧСС на фоне лечения, уд/мин	74,6±1,02*
Δ ЧСС, уд/мин	-13,5±1,15*

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p<0,0001 по сравнению с исходными данными.

- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- использование каких-либо других антигипертензивных лекарственных средств в ходе исследования. Допускается использование по потребности клофелина и/или каптоприла и/или нифедипина не чаще 1 раза в неделю;
- одновременный прием системных глюкокортикостероидов и других лекарственных средств, повышающих АД;
- применение каких-либо препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в него и до окончания исследования;
- прием препаратов, влияющих на когнитивные функции в течение менее 3 мес до начала исследования и на протяжении всего исследования;
- применение исследуемых препаратов в момент включения в исследование или в течение предшествующих 12 мес;
- наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования;
- разница скоростных показателей кровотока справа и слева более 15% от средних значений (по результатам транскраниальной допплерографии);
- беременность;
- лактация;
- отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству.

При исходном обследовании проводили сбор анамнеза, полное клиническое обследование, включавшее рутинное измерение АД, оценивали соответствие пациента критериям включения/исключения, а также СМАД. Пациентам после обследования была назначена комбинация селективного β_1-адреноблокатора бисопролола 2,5 мг и диуретика ГХТ 6,25 мг (препарат Лодоз, Никомед, Дания) по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. При недостижении целевого АД (<140 и 90 мм рт. ст.) через 2 нед назначали фиксированную комбинацию бисопролола 5 мг и ГХТ 6,25 мг (Лодоз, Никомед, Дания). Длительность наблюдения составила 12 нед. В конце периода наблюдения повторяли все обследования.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Excel 97, Statistica 6.0 и SPSS 13.0 на компьютере IBM PC/AT-586. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал (ДИ). Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ). Попарную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону и метод ранговых корреляций по Спирману. Для анализа малых выборок (до 30 наблюдений) применяли непараметрические методы статистической обработки данных. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при p<0,05.

На фоне АГТ в течение 12 нед отмечено достоверное снижение показателей рутинного измерения АД и частоты сердечных сокращений – ЧСС (табл. 1).

У пациентов, получавших Лодоз, целевые значения АД (<140/90 мм рт. ст) были отмечены у 32 (100%) человек, при этом АД 25 (78,1%) пациентов принимали Лодоз 2,5/6,25 мг/сут и 7 (21,9%) пациентов получали Лодоз 5/6,25 мг/сут.

По данным СМАД выявлено достоверное снижение САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы (табл. 2).

По данным СМАД на фоне 12 нед терапии целевых цифр среднесуточного АД (⩽125/80 мм рт. ст.) по САД и ДАД достигли 22 (68,8%) пациента, среднесуточного САД – 27 (84,4%) больных, среднесуточного ДАД – 26 (81,3%) пациентов. Целевых цифр среднедневного АД (⩽130/85 мм рт. ст.) по САД и ДАД достигли 24 (75%) пациента, среднедневного САД – 30 (93,8%) больных, среднедневного ДАД – 24 (75%) человека. Целевых цифр средненочного АД (⩽120/70 мм рт. ст.) по САД и ДАД достигли 20 (62,5%) пациентов, средненочного САД – 27 (84,4%), средненочного ДАД – 23 (71,9%) пациента.

По данным СМАД на фоне терапии в течение 12 нед в группе Лодоза отмечено достоверное снижение показателей ЧСС (табл. 3).

На фоне 12 нед терапии достоверно улучшились показатели вариабельности САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы (табл. 4).

По данным СМАД до лечения норму вариабельности (НВ) дневного САД (⩽15 мм рт. ст.) имели 14 (43,8%) больных, НВ дневного ДАД (⩽14 мм рт. ст.) – 27 (84,4%) пациентов, НВ ночного САД (⩽15 мм рт. ст.) – 23 (71,9%) человека и НВ ночного ДАД (⩽12 мм рт. ст.) – 26 (81,3%) больных. На фоне 12 нед терапии НВ дневного САД достигли 26 (81,2%) больных, НВ дневного ДАД – 31 (96,9%) пациент, НВ ночного САД – 29 (90,6%) больных и НВ ночного ДАД – 30 (93,7%) больных. Выявленные изменения числа больных, имеющих нормальную вариабельность АД, в группе Лодоза были достоверными (p<0,05) для дневного САД и ДАД, ночного САД.

Следовательно, фиксированная комбинация Лодоз эффективно сни-

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне 12 нед АГТ, M±m

АД, мм рт. ст.		Группа Лодоза (n=32)
Среднедневное САД	*До лечения*	155,9±2,66
	После лечения	126,9±1,36*
Δ среднедневного САД		-29,0±2,81*
Среднедневное ДАД	*До лечения*	98,0±1,23
	После лечения	79,3±1,67*
Δ среднедневного ДАД		-18,7±1,82*
Средненочное САД	*До лечения*	135,8±2,39
	После лечения	117,3±2,31*
Δ средненочного САД		-18,5±2,23*
Средненочное ДАД	*До лечения*	83,1±1,04
	После лечения	68,0±1,36*
Δ средненочного ДАД		-15,1±1,28*

Таблица 3. Динамика ЧСС по данным СМАД на фоне 12 нед терапии, M±m

ЧСС, уд/мин		Группа Лодоза (n=32)
Среднедневная ЧСС	*До лечения*	84,2±2,36
	После лечения	72,5±1,22*
Δ среднедневной ЧСС		-11,8±1,91*
Средненочная ЧСС	*До лечения*	70,5±1,87
	После лечения	62,8±1,44*
Δ средненочной ЧСС		-7,7±1,45*
Среднесуточная ЧСС	*До лечения*	81,0±3,42
	После лечения	67,5±1,75*
Δ среднесуточной ЧСС		-13,5±2,36*

Примечание: Здесь и в табл. 4: *p<0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 4. Динамика вариабельности АД на фоне 12 нед АГТ

SD, мм рт. ст.		Группа Лодоз (n=32)
Вариабельность дневного САД	*До лечения*	15,1±0,65
	После лечения	12,6±0,51*
Δ вариабельности дневного САД		-2,5±0,51*
Вариабельность дневного ДАД	*До лечения*	11,7±0,57
	После лечения	9,6±0,44*
Δ вариабельности дневного ДАД		-2,1±0,42*
Вариабельность ночного САД	*До лечения*	13,5±1,08
	После лечения	11,1±0,82
Δ вариабельности ночного САД		-2,4±0,68*
Вариабельность ночного ДАД	*До лечения*	9,9±0,68
	После лечения	7,5±0,56
Δ вариабельности ночного ДАД		-2,4±0,46*

жает как уровень, так и вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что комбинация β-блокатора и диуретика снижает вариабельность АД в течение суток. В то же время в цитируемом ранее исследовании ASCOT комбинация β-блокатора (атенолол) и диуретика (бендрофлуметиазид) не только не уменьшала, но даже увеличивала вариабельность АД по данным СМАД [13]. Вариабельность АД в течение суток и влияние на нее двух комбинаций антигипертензивных препаратов (амлодипин/периндоприл и атенолол/тиазидный диуретик) в исследовании ASCOT оценивали по данным СМАД. С этой целью в 4 центрах пациентам проводили СМАД – ABPM-substudy. Всего в ABPM-substudy участвовали 1905 больных, которым было выполнено от 1 до 10 СМАД за время их участия в исследовании, т.е. в среднем 3,25. У этих 1905 больных за период наблюдения зафиксировано 157 сердечно-сосудистых событий (инсульт или инфаркт миокарда). Исходные характеристики пациентов, включенных в ABPM-substydy, достоверно не различались между группами амлодипина/периндоприла и ате-

нолола/тиазидного диуретика. За дневные часы был принят период 09:00–21:00, за ночные – 01:00–06:00.

В одном из 4 центров, где проводили СМАД, пациентам также было выполнено СМАД в течение 6 мес до рандомизации (78 больных в группе атенолола/тиазидного диуретика и 80 больных в группе амлодипина/периндоприла). Средние значения CV дневного САД после рандомизации достоверно увеличились в группе атенолола/тиазидного диуретика (7,66 до рандомизации и 8,74 после рандомизации, p<0,0001), тогда как в группе амлодипина/периндоприла подобных изменений не обнаружено (8,25 до рандомизации vs 8,45 после рандомизации, p=0,49).

Анализ всех данных ABPM-substudy показывает, что вариабельность САД и ДАД в дневные часы была достоверно меньше в группе амлодипина/периндоприла по сравнению с группой атенолола/тиазидного диуретика. Сходные данные получены и в отношении вариабельности САД и ДАД в ночные часы [13].

Такое разноплановое влияние двух комбинаций (бисопролол/ГХТ и атенолол/бендрофлуметиазид) на вариабельность АД в течение суток, по-видимому, обусловлено различиями в фармакокинетических свойствах β-блокаторов, входящих в их состав. Так, степень селективности бисопролола в отношении β_1-рецепторов намного превосходит таковую у атенолола [14]. Кроме того, большой период полувыведения бисопролола обеспечивает ему длительное и плавное антигипертензивное действие на протяжении 24 ч при однократном приеме в сутки и, следовательно, снижение колебаний АД в течение суток. В то же время атенолол обладает коротким периодом полувыведения, поэтому назначается 2 раза в сутки, перепады его концентрации в крови приводят к колебаниям АД на фоне приема данного препарата [14].

Таким образом, вариабельность АД в дневные и ночные часы – второй после уровня АД прогностически значимый и независимый фактор риска развития инсульта и инфаркта миокарда при АГ, в том числе и у пациентов, получающих медикаментозное лечение. АГТ препаратом Лодоз способна не только снизить уровень АД, но и уменьшить его вариабельность в течение суток. Данный эффект не является класс-специфичным. Более широкое использование препарата Лодоз в клинической практике, прежде всего в качестве АГТ 1-й линии, позволит повысить эффективность лечения АГ и, следовательно, будет надежным залогом успешной профилактики инсульта и инфаркта миокарда.

Литература

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895–905.

2. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Под ред. Г.Г.Арабидзе и О.Ю.Атькова. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (Методические вопросы). М., 2005.

3. Parati G, Pomidossi G, Albini F et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. J Hypertens 1987; 5: 93–8.

4. Palatini P, Penzo M, Racioppa A et al. Clinical relevance of night-time blood pressure and of daytime blood pressure variability. Arch Intern Med 1992; 152: 1855–60.

5. Frattola A, Parati G, Cuspidi C et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 1993; 11: 1133–7.

6. Kikuya M, Hozawa A, Obokubo T et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. Hypertension 2000; 36: 901–6.

7. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid aterosclerosis: a 3 year follow-up study. Circulation 2000; 102: 1536–41.

8. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. Blood Press Monit 1996; 1: 3–11.

9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. J Hypertens 2001; 6: 1139–47.

10. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentral randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.

11. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. AJH 2007; 20: 154–61.

12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.

13. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurology 2010; 9: 469–80.

14. Клиническая фармакология. 4-е изд. Под ред. В.Г.Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5.

— ❋ —

Диуретики при артериальной гипертонии: фокус на торасемид

Г.А.Барышникова, И.И.Степанова
Кафедра семейной медицины ФГБУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ

Резюме
Диуретики давно применяются для лечения артериальной гипертензии, однако применение петлевых диуретиков ограничивалось случаями с хронической почечной и сердечной недостаточностью. Петлевой диуретик торасемид в субдиуретических дозах (2,5–5 мг) в настоящее время применяется для лечения артериальной гипертензии, хорошо переносится, метаболически нейтрален; благодаря антиальдостероновому эффекту не вызывает гипокалиемию.
Ключевые слова: *петлевой диуретик, торасемид, Диувер, артериальная гипертензия.*

Diuretics in arterial hypertension: a focus on torasemide
GABaryshnikova, I.I.Stepanova

Summary
Diuretics have been long used to treat arterial hypertension; however, the use of loop diuretics has been limited by cases of chronic kidney and heart failure. The loop diuretic torasemide is now administered in subdiuretic doses (2,5–5 mg) to treat arterial hypertension; it is well tolerated, metabolically neutral, and, due to its antialdosterone effect, fails to cause hypokalemia.
Key words: *loop diuretic, torasemide, Diuver, arterial hypertension.*

Сведения об авторах
Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ
Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ

Артериальная гипертензия (АГ) является весьма частым заболеванием, встречаясь у 40% взрослого населения России. Распространенность АГ увеличивается с возрастом и среди пожилых и старых людей превышает 50–60%. Необходимость длительной терапии АГ, являющейся одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), подтверждена результатами многочисленных исследований [1–3], согласно которым даже при небольшом уменьшении артериального давления (АД) значительно снижается риск развития ССО. Так, по данным метаанализа, включавшего 61 проспективное исследование, снижение АД на 2 мм рт. ст. способно уменьшить риск сердечно-сосудистых событий на 7–10% [4].

В течение многих лет диуретики входят в перечень основных противогипертензивных препаратов (рис. 1) и применяются как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной антигипертензивной терапии. В зависимости от «места действия» на уровне нефрона диуретики делят на петлевые (действуют преимущественно на восходящий отдел петли Генле), тиазидные (ТД) и тиазидоподобные (действуют на начальную часть дистального канальца) и калийсберегающие (действуют на конечную часть дистального канальца); рис. 2.

При АГ наиболее часто назначаемыми диуретиками являются тиазидные препараты (гидрохлоротиазид – ГХТ и хлорталидон) и тиазидоподобный препарат индапамид, чья эффективность в отношении снижения АД и особенно снижения частоты развития ССО и смертности доказана в многочисленных многоцентровых контролируемых исследованиях. ТД остаются препаратами выбора у пожилых больных с изолированной систолической АГ. Способность этих препаратов снижать уровень систолического АД (САД) и, что особенно важно, риск развития ССО и смертности продемонстрирована в ряде крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований, таких как SHEP, STOP-Hypertension I–II, MRS, ALLHAT. Так, например, в исследовании SHEP было показано снижение частоты развития инсультов на 36%, ишемической болезни сердца (ИБС) – на 27%, застойной сердечной недостаточности – на 49%, всех ССО – на 32%.

О роли диуретиков можно судить по определению резистентной гипертонии как АГ, сохраняющейся, несмотря на прием трех и более препаратов, один из которых – диуретик [5].

ТД, особенно при назначении их в больших дозах, способны вызвать нарушения электролитного баланса в виде гипокалиемии и гипомагниемии, нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена. При их назначении обязателен контроль уровня электролитов, глюкозы, липидов, мочевой кислоты. Подагра является абсолютным, а гиперурикемия – относительным противопоказанием к назначению ТД. При лечении АГ не рекомендуется превышать дозу ГХТ 12,5–25 мг, хлорталидона – 12,5–25 мг, индапамида – 1,25–2,5 мг. При недостаточном эффекте не следует увеличивать дозу диуретиков, так как при этом их противогипертензивное действие не увеличивается, в то время как частота побочных эффектов возрастает. При лечении высокими дозами ТД может развиваться гипокалиемия с увеличением риска развития желудочковой экстрасистолии; с последней, в свою очередь, связывают повышение частоты внезапной смерти среди больных АГ с электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка.

Антагонисты альдостерона (спиронолактон) показаны при гиперальдостеронизме и при сочетании АГ с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). По данным J.Conn [7], автора синдрома Конна, распространенность АГ на фоне гиперальдостеронизма составляет около 1%. В настоящее время чаще говорят о распространенности от 1 до 11%. Как правило, избыточная секреция альдостерона сопровождается гипокалиемией, что является основополагающим фактором при скрининге больных на первичный гиперальдостеронизм.

Петлевые диуретики действуют на восходящий отдел петли Генле, где реабсорбируется 20–30% всего профильтрованного натрия, поэтому именно они оказывают более быстрое и мощное действие и применяются в экстренных ситуациях, например при отеке легких. При АГ до недавнего времени петлевые диуретики использовались лишь в особых ситуациях: при гипертонических кризах, тяжелой хронической почечной недостаточности – ХПН (когда неэффективен ГХТ), однако после появления петлевого диуретика торасемида область их применения расширилась. Сейчас торасемид активно используется при резистентной АГ, при сочетании АГ и ХСН, а также сочетании АГ с хроническим заболеванием почек. Учитывая разнонаправленные механизмы действия торасемида, такие как сосудорасширяющие, антиальдостероновые и натрийуретические, можно с уверенностью говорить о том, что торасемид будет широко использоваться в лечении АГ.

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики торасемида

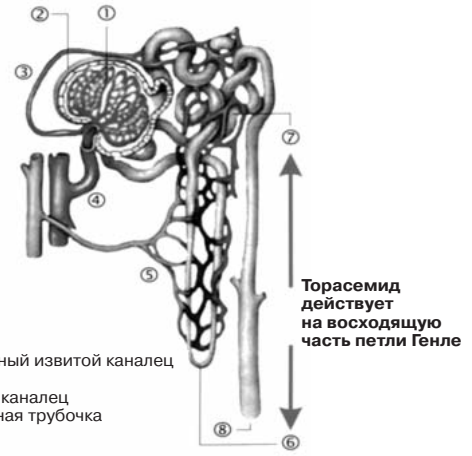
Торасемид очень хорошо абсорбируется при приеме внутрь (пик концентрации в плазме достигается в тече-

Рис. 1. Основные и дополнительные противогипертензивные препараты [1].

Основные классы противогипертензивных препаратов
- ИАПФ
- Блокаторы рецепторов AT_1
- Антагонисты кальция
- β-Адреноблокаторы
- **Диуретики**

Дополнительные классы антигипертензивных препаратов:
- α-Адреноблокаторы
- Агонисты имидазолиновых рецепторов
- Прямой ингибитор ренина

Рис. 2. Место действия торасемида в нефроне.



ние 1 ч). Биодоступность препарата, по разным данным, составляет 75–100%, что существенно выше по сравнению с фуросемидом и не зависит от приема пищи (рис. 3). У торасемида более продолжительный период полувыведения (3–4 ч) по сравнению с фуросемидом (1 ч) [8]. При циррозе печени период полувыведения торасемида может увеличиваться до 4,8 ч с одновременным увеличением площади под фармакокинетической кривой в 2,5 раза [9].

При назначении торасемида в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно в зависимости от дозы. Однако уникальность действия торасемида в том, что при увеличении его дозы экскреция калия практически не изменяется (рис. 4) [10]. В дозе 10 мг/сут торасемид вызывает такую же экскрецию натрия, как фуросемид в дозе 40 мг/сут, в значительно меньшей степени влияя на экскрецию калия [11]. Важно отметить, что торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут не оказывает пикового диуретического эффекта, а также то, что более длительный период полувыведения обусловливает отсутствие эффекта рикошета (задержка натрия вслед за повышенной его экскрецией), характерного для фуросемида.

На здоровых добровольцах было показано, что при использовании торасемида в небольших (2,5 и 5 мг) дозах развивающийся диуретический эффект соответствует таковому ГХТ в дозе 12,5–25 мг [12].

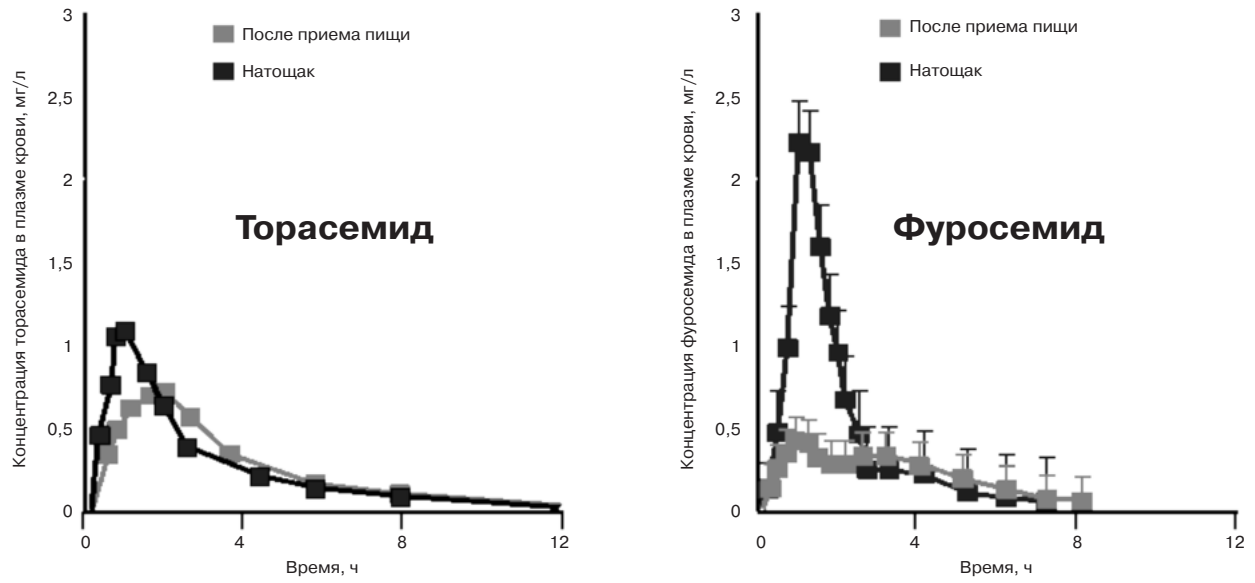
При приеме 2,5–5 мг торасемида АД снижается постепенно, без клинически значимого увеличения диуреза. Число респондеров среди лиц с АГ 1 и 2-й степени составляет от 60 до 90% [13].

По антигипертензивной активности у 147 больных АГ (12-недельное двойное слепое исследование) торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут достоверно превосходил плацебо [14]. Диастолическое АД (ДАД) нормализовалось у 46–50% больных, получавших торасемид, и лишь у 28% больных группы плацебо.

В исследовании P.Baumgart и соавт. [15] пациентам с АГ торасемид назначали в течение 48 нед, причем у 1/2 больных лечение начиналось с дозы торасемида 2,5 мг/сут, у другой 1/2 больных стартовой была доза торасемида 5 мг/сут. При недостаточной эффективности допускалось удвоение дозы. Существенных различий в эффективности торасемида в дозах 2,5 мг и 5 мг не отмечалось, что дало авторам основание назвать дозу торасемида 2,5 мг/сут оптимальной для лечения АГ. По данным суточного мониторирования АД при применении 1 раз в сутки торасемида его антигипертензивное действие отмечалось на протяжении всего интервала дозирования. Снижение АД сохранялось в течение 24 ч при поддержании циркадианного профиля АД (рис. 5) [16]. Важно отметить, что гипотензивный эффект при применении торасемида развивается постепенно, без резкого снижения АД. Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен для пожилых пациентов, у которых ТД иногда могут вызывать ортостатическое снижение АД.

По данным рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования [17], в котором сравнили антигипертензивную эффективность торасемида (2,5 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут) у больных АГ с ДАД 100–110 мм рт. ст., через 4 нед при недостаточном снижении АД допускалось удвоение дозы сравниваемых препаратов. В результате у большинства пациентов в двух груп-

Рис. 3. Влияние приема пищи на концентрацию петлевых диуретиков в плазме крови.



W.Kramer. Am J Ther 1995

McCrindle et al. Br J Clin Pharmacol 1996

пах отмечена нормализация АД. В группе индапамида уровень калия в крови оказался на 0,4 ммоль/л ниже по сравнению с группой торасемида. Серьезных побочных эффектов ни у больных, получавших торасемид, ни у больных, получавших индапамид, выявлено не было. Следует отметить лишь, что при увеличении дозы индапамида до 5 мг/сут регистрировалось статистически достоверное повышение в крови уровней мочевой кислоты и глюкозы, т.е. в отличие от торасемида индапамид при увеличении дозы терял свою метаболическую нейтральность. A.Dupont и соавт. также подтвердили, что у больных АГ прием торасемида 2,5 мг 1 раз в день не приводит к нарушению толерантности к глюкозе [18].

A.Reyes сравнил эффективность четырех мочегонных средств у пациентов с тяжелой АГ: индапамида, ГХТ, циклотиазида и торасемида [12]. Указанные препараты были единственным антигипертензивным средством у этих больных в течение 8–12 нед. Торасемид и индапамид привели к большему снижению уровня АД, чем другие препараты в данном исследовании. При этом отмечено, что торасемид в отличие от ТД не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак.

Таким образом, торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут по антигипертензивной активности не уступает индапамиду и превосходит ГХТ [17–19].

Влияние торасемида на уровень электролитов было сопоставимо с влиянием ГХТ в комбинации с калийсберегающим диуретиком триамтереном (рис. 6) [20]. В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 нед) применении. Достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) при использовании 5 и 10 мг торасемида не обнаружено (рис. 7).

При недостаточном противогипертензивном эффекте монотерапии торасемидом его можно с успехом комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторами ангиотензиновых рецепторов, антагонистами кальция, β-адреноблокаторами, т.е. с любым из числа основных противогипертензивных препаратов. Интересно, что комбинация торасемида с эналаприлом по сравнению с комбинацией ГХТ с эналаприлом в большей степени улучшала диастолическую функцию левого желудочка, что, по мнению авторов, может быть связано с антиальдостероновым действием торасемида [21]. Кроме того, есть основания полагать, что благодаря своему антиальдостероновому действию торасемид ингибирует синтез и, напротив, стимулирует деградацию в миокарде коллагена 1-го типа, как известно, способствующего повышению жесткости миокарда [22]. Поскольку показано, что альдостерон за счет блокады эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и снижения, соответственно, образования NO нарушает функцию эндотелия [23], то при назначении торасемида, обладающего антиальдостероновым действием, можно рассчитывать на улучшение функции эндотелия.

О.Н.Ткачева и соавт. изучили влияние торасемида 5–10 мг (Диувер) в комбинации с эналаприлом (10 мг) и ГХТ (12–25 мг) в комбинации с эналаприлом (10 мг) на электролитный баланс, а также на углеводный, липидный и пуриновый виды обмена у женщин с неконтролируемой АГ, находящихся в постменопаузальном периоде [24]. Авторами было отмечено значительное снижение уровня калия и магния через 24 нед терапии гипотиазидом (на 11 и 24% соответственно, $p<0,05$), в то время как в группе торасемида (Диувер) статистически значимых изменений уровня калия и магния не было выявлено. Торасемид (2,5–5,0 мг/сут) не оказывал влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, тогда как в группе ГХТ было зарегистрировано достоверное повышение индекса инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты, отмечена тенденция к повышению уровня показателей, характеризующих липидный спектр.

ТОРАСЕМИД
Диувер®
Таблетки 5мг и 10 мг
№20 и №60

ЕЩЁ МНОГОЕ ПРЕДСТОИТ УСПЕТЬ!

• Замедляет развитие фиброза миокарда[1]

• Уменьшает сердечно-сосудистую смертность в 2 раза[2]

1 - Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. E_ects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circ J. 2003;67 (5):384–390
2 - Cosýn J , Dýez J; Torasemide in chronic heart failure; results of the TORIC study. The European Journal of Heart Failure 4 (2002) 507–513

TEVA

ПУСТЬ ВАШЕ СЕРДЦЕ НЕ ПОДВЕДЕТ

За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» |IVAX | PLIVA | ratiopharm

Рис. 4. Экскреция натрия и калия в зависимости от дозы торасемида [7].

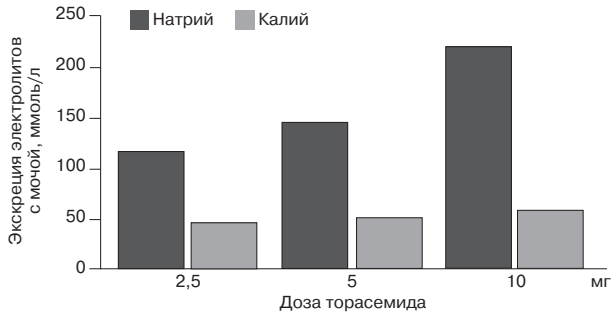


Рис. 5. В субдиуретических (2,5 мг/сут) дозах торасемид снижает ДАД подобно комбинации ГХТ с триамтереном, сохраняя при этом циркадианный профиль АД [12].

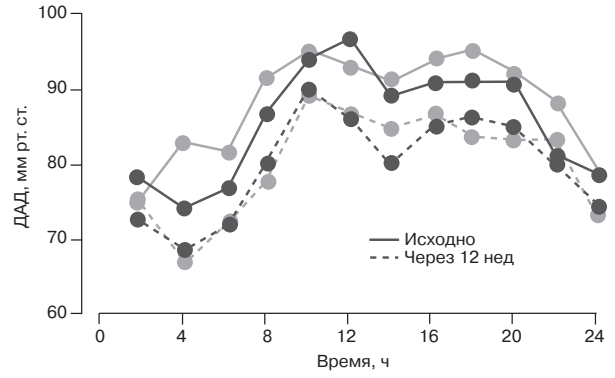


Рис. 6. Торасемид в дозе 2,5–5 мг не изменяет уровни калия и магния в сыворотке крови в сравнении с ГХТ в сочетании с калийсберегающим диуретиком триамтереном [16].

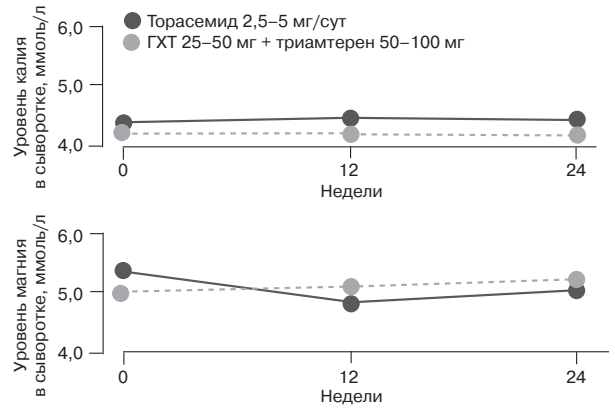


Рис. 7. Влияние торасемида в дозах 5 и 10 мг на уровень глюкозы и липидный спектр при длительном применении [16].

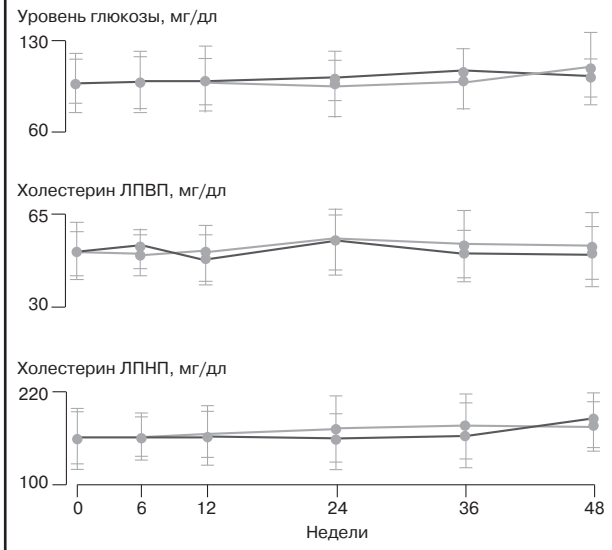


Рис. 8. Отсутствие влияния торасемида в антигипертензивной дозе (2,5–5 мг/сут) на активность ренин-ангиотензиновой системы [20].

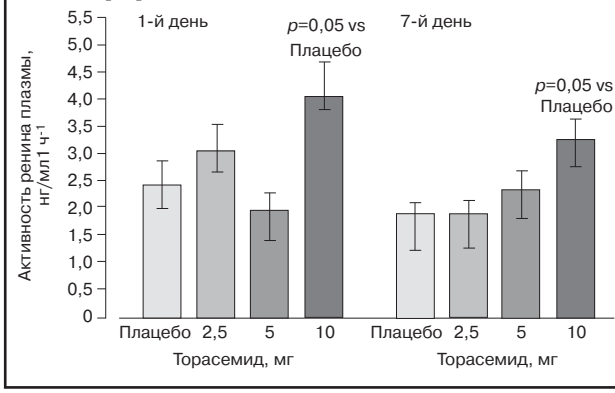
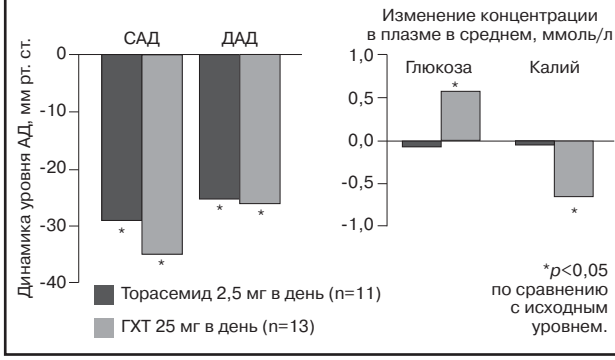


Рис. 9. Гипотензивная активность и влияние на уровень глюкозы и калия плазмы торасемида и ГХТ у больных АГ [24].



Важно отметить, что торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут, применяемый с целью снижения АД, не повышает активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что является его несомненным преимуществом по сравнению с другими диуретиками (рис. 8) [25].

Полагают, что антигипертензивное действие торасемида во многом связано с ингибированием вазоконстрикторного действия тромбоксана A_2, увеличением высвобождения простациклина в сосудистой стенке, что выгодно отличает торасемид от фуросемида [26, 27]. Кроме того, свою лепту в антигипертензивное действие торасемида вносит уменьшение содержания внутриклеточного кальция, как правило, повышенного при АГ [28].

Применение при ХПН

Поскольку при АГ почки являются одним из органов-мишеней, у больных нередко встречается снижение клубочковой фильтрации (КФ), в том числе выраженное (КФ<30 мл/ч), когда назначение ТД не только неэффективно, но и может способствовать дальнейшему снижению скорости гломерулярной фильтрации. Напротив, петлевые диуретики увеличивают экскрецию натрия у больных с прогрессирующей ХПН. Кроме того, доказана способность торасемида уменьшать протеинурию [29]. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 6–19 мл/мин) и АГ торасемид при внутривенном введении значительно увеличивал диурез, уменьшая периферические отеки у пациентов с отечным синдромом, наряду с этим значительно снижался уровень АД [30].

При ХПН петлевые диуретики в отличие от ТД сохраняют эффективность даже при снижении скорости КФ<10 мл/мин, хотя из-за уменьшения количества дей-

Рис. 10. Торасемид не вызвал появления клинически значимых изменений уровней мочевой кислоты, креатинина и глюкозы у больных с ХСН при длительной (6 мес) терапии [25].

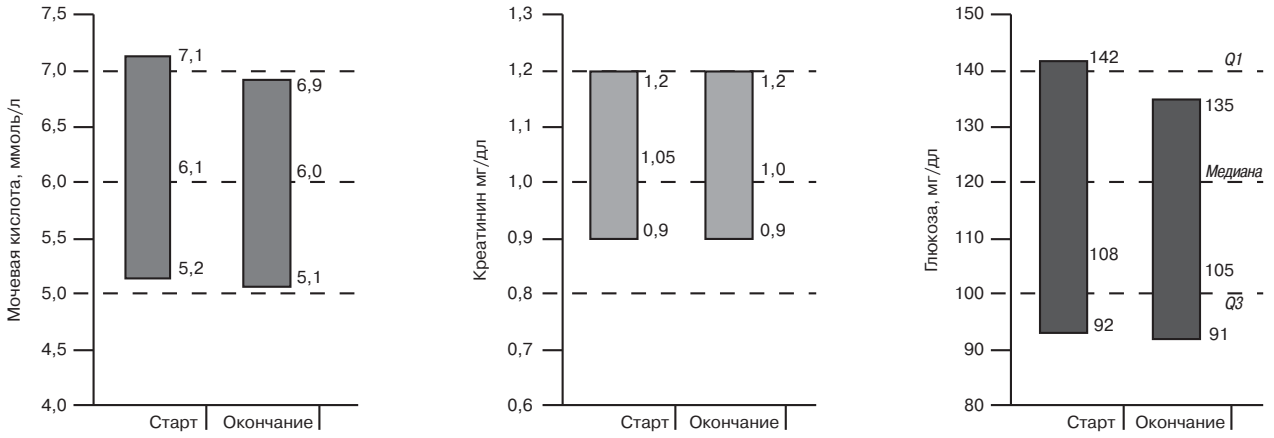
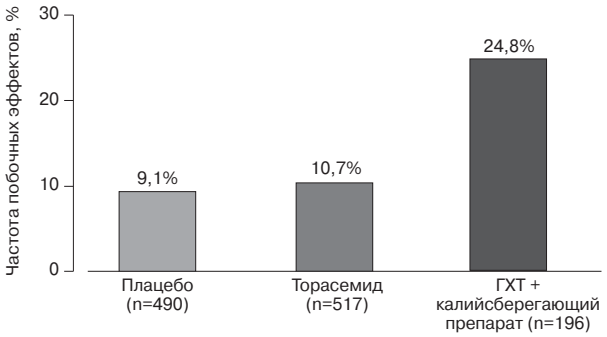


Рис. 11. Частота побочных эффектов при лечении АГ торасемидом не отличается от плацебо, но существенно ниже по сравнению с комбинацией ГХТ с калийсберегающими препаратами.



ствующих нефронов у больного ХПН могут потребоваться значительно большие дозы петлевых диуретиков. Было показано, что у больных с ХПН биодоступность торасемида не уменьшается, однако может потребоваться назначение препарата в больших дозах. Период полувыведения торасемида у больных с ХПН также не изменяется по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек.

В сравнении с другими диуретиками торасемид обладает гораздо более привлекательным метаболическим профилем. В одном из первых исследований по применению торасемида при АГ [19] оказалось, что в дозе 2,5 мг/сут торасемид оказывает гипотензивный эффект, сопоставимый с таковым ГХТ в дозе 25 мг в отношении снижения ДАД, не влияя, в отличие от ГХТ, на уровень глюкозы и калия в сыворотке (рис. 9). Торасемид не приводил к клинически значимому повышению уровней мочевой кислоты, креатинина и глюкозы у больных с ХСН при длительной (6 мес) терапии (рис. 10) [31].

У торасемида в дозе 2,5–5 мг оказался метаболический профиль даже лучше по сравнению с индапамидом (2,5 мг), славящимся своей метаболической нейтральностью: при одинаковом снижении уровня АД индапамид в большей степени снижал уровень калия, повышая, кроме того, уровень глюкозы и мочевой кислоты в плазме [32].

В «недиуретической» (2,5 мг/сут) дозе торасемид является перспективным препаратом для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, обеспечивая плавное снижение АД без негативного воздействия на углеводный, липидный, пуриновый виды обмена и электролитный баланс.

Торасемид хорошо переносится. При сравнении у больных АГ переносимости торасемида с плацебо и комбинацией ГХТ с калийсберегающим препаратом (рис. 11) через 4 нед терапии частота побочных эффектов в группе торасемида и плацебо не отличалась, в то время как в группе ГХТ оказалась почти в 2,5 раза выше.

Важно отметить, что торасемид может быть использован для лечения больных с почечной и печеночной недостаточностью.

В России торасемид зарегистрирован под названием Диувер (фармацевтическая компания «Тева»), выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. Основные показания к применению Диувера: отечный синдром различного генеза, в том числе при ХСН, заболеваниях печени, легких и почек, а также АГ. Очевидно, что торасемид (Диувер) может и должен более широко применяться для лечения АГ.

Литература

1. Yusef F, Thom T, Abbott RD. Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. Hypertension 1989; 13 (Suppl. 1): 1–74.
2. Hebert P, Moser M, Mayer J, Hennekens C. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. Arch Intern Med 1993; 153: 578–81.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, II. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827–38.
4. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
5. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертонии (IV пересмотр), 2010.
6. Raid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med 2000; 109: 362–70.
7. Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J Lab Clin Med 1955; 45: 3–17.
8. Friedel H, Buckley M. Torasemide A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. Drugs 1991; 41 (1): 81–103.
9. Brunner G, von Bergmann K, Hacker W et al. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemid and furosemid after a single oral dose in patients with hydropically decompensated cirrhosis of the liver. Arzt-Forsch/Drug Res 1998; 38: 176–9.
10. Barr WH, Smith HL, Karnes HAT et al. Torasemide dose-proportionality of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Prog Pharmacol Clinl Pharmacol, Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, New York 1990; 8 (1): 29–37.
11. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs of Today 1994; 30 (8): 1–28.
12. Reyes A. Effects of diuretics on outputs and flows or urine and urinary solutes in healthy subjects. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 35–59.
13. Baumgart P, Walger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. Prog Pharmacol Clinl Pharmacol. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 169–81.
14. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
15. Baumgart P, Walger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. Prog Pharmacol Clinl Pharmacol. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 169–81.
16. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc. Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
17. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. Drug Res 1988; 38 (1): 190–3.

18. Dupont AG, Schoors D, Six RO, Vanhaelst L. Antihypertensive efficacy of low dose torasemide in essential hypertension: a placebo-controlled study. J Hum Hypertens 1988; 2: 265–8.
19. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. Prog Pharmacol Clinl Pharmacol. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 183–209.
20. Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2,5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. Prog Pharmacol Clinl Pharmacol. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 211–20.
21. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs of Today 1994; 30 (8): 1–28.
22. Lopez B, Querejeta R, Gonzales A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collage type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (11): 2028–35.
23. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14 (3): 235–41.
24. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М. и др. Применение петлевого диуретика торасемида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в период постменопаузы. Cons. Med. 2011; 13 (10): 54–9.
25. Reyes A et al. Prog Pharmacol Clinl Pharmacol, Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, New York 1992; 9: 219–62.
26. Uchida T, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M. Diuretic profile of a novel loop diuretic torasemide in rats and dogs. Drugs Exp Clin Res 1991; 17: 293–8.
27. Liguori A, Casini A, Di Loreto M et al. Loop diuretics enhance the secretion of prostacyclin in vitro, in healthy persons, and in patients with chronic heart failure. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 117–24.
28. Spieker C, Zidek W, HKcker W et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment. Arzneimittelforschung 1988; 38: 1188–90.
29. Boesken WN, Eberwein B, Pieschke L. Efficacy and safety of torasemide (10, 20, 50, 100 and 200 mg/d p.o.) in the reatment of oedema in patients with nephrotic syndrome. Diuretics IV, Proceedings of the 4th. Conference on Diuretics. Elsevier New York, Amsterdam, London 1993.
30. Andreucci UE, Russo D, Memoli B et al. Efficacy of i.v. torasemide in the treatment of acute and chronic high grade renal failure. Prog Pharmacol Clinl Pharmacol, Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, New York 1990; 8 (1).
31. Fassbinder W, Achhammer I, Ziegler J. Improved prognosis of patients with chronic heart failure by an optimized diuretic therapy with the new loop diuretic torasemide. J Am Coll Cardiol 1998; 31 (Suppl C).
32. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. Arzneimittelforschung 1988; 38 (1A): 190–3.

Возможности лозартана в ангиопротекции при гиперурикемии у пациентов с артериальной гипертензией

С.В.Недогода, А.А.Ледяева, Е.В.Чумачок, В.В.Цома, А.С.Саласюк
ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Резюме
Целью исследования *была оценка возможности снижения уровня мочевой кислоты (МК) и коррекции показателей эластичности сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), гиперурикемией и подагрой при назначении блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана (Лориста, КРКА).*
Материалы и методы. *В открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (лозартан против терапии другими гипотензивными препаратами на протяжении 24 нед) были включены 40 больных АГ, гиперурикемией и подагрой.*
Результаты. *Достоверных различий между группами лозартана (Лориста) и терапии другими гипотензивными препаратами по антигипертензивной активности выявлено не было. В то же время в группе лозартана было выявлено значительно большее снижение уровня МК – 34,7% против 7,8% в группе терапии другими гипотензивными препаратами (p<0,05) при отсутствии различий по величине суточной экскреции МК. Кроме того, Лозартан (Лориста) при монотерапии в большей степени, чем при терапии другими гипотензивными препаратами, способствовал улучшению эластичности сосудов как мышечного, так и эластического типов, что проявилось снижением каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (СПВ) – на 14,2% против 6,4% (p<0,05) и каротидно-радиальной СПВ – на 15,7 и 8,3% (p<0,05). Показатели эластичности амортизирующих сосудов (индекс аугментации и центральное давление в аорте) и толщины комплекса интима–медиа достоверно улучшились только при терапии лозартаном.*
Ключевые слова: *гиперурикемия, подагра, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, лозартан.*

The abilities of losartan in angioprotection in hypertensive patients with hyperuricemia
S.V.Nedogoda, A.A.Ledyaeva, E.V.Chumachok, V.V.Tsoma, A.S.Salasyuk

Summary
Aim: *to evaluate the ability of the angiotensin II receptor blocker losartan (Lorista, KPKA) to reduce the level of uric acid and to correct the parameters of vascular wall elasticity in patients with arterial hypertension, hyperuricemia, and gout.*
Subjects and methods. *An open-label, randomized, controlled, parallel group comparative (losartan versus conventional therapy with other antihypertensive drugs for 24 weeks) trial enrolled 40 patients with arterial hypertension, hyperuricemia, and gout.*
Results. *No significant differences were found between the groups of losartan (Lorista) and conventional therapy with other antihypertensive drugs groups in their antihypertensive activity. At the same time the losartan group showed a considerably more decrease in uric acid levels than did the conventional group (34,7% versus 7,8% in the group of therapy with other antihypertensive drugs (p<0,05), with no differences being detected in the degree of daily uric acid excretion. In addition, losartan (Lorista) monotherapy promoted the better elasticity of both muscular and elastic vessels to a greater extent than therapy with other antihypertensive drugs, which appeared as a reduction in carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) by 14,2 and 6,4% (p<0,05) and carotid-radial PWV by 15,7 and 8,3% (p<0,05). The parameters of the elasticity of cushioning vessels (augmentation index and central aortic pressure) and intima-media thickness improved only during losartan therapy.*
Key words: *hyperuricemia, gout, arterial hypertension, pulse wave velocity, losartan.*

Сведения об авторах
Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ Минздрава РФ
Ледяева Алла Александровна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ Минздрава РФ
Чумачок Елена Валерьевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ Минздрава РФ
Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ Минздрава РФ
Саласюк Алла Сергеевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ Минздрава РФ

Гиперурикемия становится все более часто встречающимся состоянием в клинической практике. На уровень мочевой кислоты (МК) существенное влияние оказывают особенности питания, пол и возраст. По данным разных исследований, гиперурикемия наблюдается у 2% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7% Испании, 19,3% России [1, 2]. Частота гиперурикемии среди больных артериальной гипертензией (АГ) с метаболическим синдромом составляет 37,8% [3], без метаболического синдрома – 22% [4].

В свою очередь, при нарушении пуринового обмена имеет место высокая частота сердечно-сосудистой патологии. Так, при анализе 9482 пациентов с подагрой (82,1% мужчин, средний возраст 52 года) у 57,9% имелись АГ, 45,3% – нарушения липидного обмена, 32,5% – сочетание АГ и атеросклероза, 19,9% – сахарный диабет типа 2 [5].

Известно, что высокий уровень МК является независимым и значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [6–10]. Поэтому проблема взаимоотношений гиперурикемии, показателей эластичности сосудистой стенки, АГ и ассоциированных с ними состояний и заболеваний становится все более актуальной в связи с тем, что такое сочетание патологий часто встречается в условиях реальной клинической практики [11–13].

Нарушение почечной экскреции уратов является ключевым моментом развития гиперурикемии и подагры, которые часто встречаются у лиц с метаболическим синдромом [14], гипертонической болезнью [7], декомпенсированной сердечной недостаточностью [5].

Известно, что повышение уровня МК усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), способствует липидной пероксигенации и увеличению продукции свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и повышение оксигенации ЛПНП в стенке артерий играет важную роль в прогрессировании атеросклероза [15].

Также считается, что повышение МК является маркером повреждения эндотелия в связи с корреляцией уровня МК, ксантиноксида, являющегося генератором свободных кислородных радикалов, и степени атеросклеротического поражения сосудов [16]. Становится все более очевидным, что повышение МК может быть точным маркером прогрессирования атеросклероза, при этом не являясь первопричиной развития процесса сосудистого повреждения, которое обусловлено ксантин-оксидом [17].

Интересен и тот факт, что повышение МК прямо коррелирует с выраженностью гипертриглицеридемии, а не с уровнем холестерина (ХС), что обусловлено патологическими процессами в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Таким образом, гиперурикемия у пациентов с АГ существенно повышает риск сосудистых нарушений в органах-мишенях [18].

В этой связи представляется целесообразным и важным для реальной клинической практики оценить возможность ангиопротекции антигипертензивными средствами при АГ у пациентов с гиперурикемией.

Новые возможности в лечении гиперурикемии и коррекции показателей эластичности сосудистой стенки сегодня в значительной мере связаны с применением антагониста рецепторов ангиотензина II (АТ II) лозартана, который вместе со своим неактивным предшественником позволяет блокировать реабсорбцию секретированной МК в проксимальном канальце почки, значительно снижая уровень МК [19]. При этом он обладает умеренной урикозурической активностью, что позволяет избежать ряда проблем, типичных для «классических» урикозурических средств, связанных с повреждающим действием уратов на структуры почечного тубулоинтерстиция [20, 21].

В настоящее время лозартан является одним из немногих гипотензивных препаратов, доказавших свое положительное влияние на обмен МК в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Исследование LIFE (Losartan Intervetion For Endpoint reduction in hypertension), которое оценивало действие лозартана и атенолола на ССО и смертность у больных АГ с высоким риском и с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), позволило изучить не только связь исходного уровня МК с другими факторами риска и прогнозом заболевания, но и оценить влияние на него лозартана и атенолола. При этом вклад достигнутого уровня МК во влияние лозартана на первичную комбинированную конечную точку составил 29% (доверительный интервал – 14–107%; p=0,0004).

Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

Лориста®
таблетки по 12,5 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг лозартана

Лориста® Н
таблетки по 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида

Лориста® НД
таблетки по 100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида

Лориста – лозартан компании КРКА

ДОВЕРЬСЯ ГОЛОСУ СВОЕГО СЕРДЦА!

Показания к применению Лориста: (2)
- Артериальная гипертензия.
- Снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ).
- Защита функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией.

Показания к применению Лориста Н, Лориста НД: (2)
- Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).
- Снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

Способ применения и дозы: внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в сутки. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Упаковка:** Лориста – таблетки, покрытые оболочкой, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг лозартана по 30 и 60 таблеток в упаковке; Лориста Н – таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида по 30 и 60 таблеток в упаковке; Лориста НД – таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида по 30 и 60 таблеток в упаковке. **Регистрационные номера:** Лориста – ЛСР-003722/07 от 09.11.07; Лориста Н – ЛСР-001564/08 от 14.03.08; Лориста НД – ЛСР 002031/08 от 21.03.08.

Источники информации: 1. Собственные данные KRKA d.d., Ново место, Словения. **2.** Инструкции по медицинскому применению препаратов Лориста, Лориста Н, Лориста НД.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы **ООО «КРКА ФАРМА»**
123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж.
Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

Росмед 11/2012, 2012-14833.

KRKA

Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

Таблица 1. Схема обследований

	Скрининг	Рандомизация	Контроль	Контроль	Окончание программы
Недели исследования	2	0	4	12	24
Визиты	1	2	3	4	5
Информированное согласие	X				
Анамнез болезни	X				
Клинический осмотр	X	X	X	X	X
Антропометрия (ИМТ, ОТ/ОБ)	X	X		X	X
Электрокардиография		X		X	X
Оценка индивидуального риска ССО		X			
Измерение АД методом Короткова, ЧСС	X	X		X	X
СМАД		X		X*	X*
ЭхоКГ, СПВ, ПЗВД		X		X	X
Общеклинический анализ крови		X		X	X
Уровень МК, креатинина, КФК, АЛТ, АСТ		X		X	X
Уровень МАУ		X			X
Экскреция МК за сутки		X			X
Липидный профиль крови (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ)		X		X	X
Назначение Лористы 50 мг/сут		X			
Назначение Лористы 100 мг/сут при недостижении целевого значения АД				X	
Выдача препарата		X	X	X	
Возврат препарата			X	X	X
Оценка нежелательных явлений			X	X	X
Оценка комплаентности			X	X	X

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, ЧСС – частота сердечных сокращений, ПЗВД – потокзависимая вазодилатация, КФК – креатинфосфокиназа, АСТ – аспартатаминотрасфераза, ОХС – общий ХС.
*Выполняется при достижении целевых уровней АД по методу Короткова на визите 4.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Лориста	Группа терапии другими гипотензивными препаратами
Число пациентов	20	20
Возраст, лет	56±7	58±10
Длительность АГ	8,0±5,3	6,0±5,2
Мужчины/женщины	2/18	4/16
Вес, кг/м²	29,9±7,0	30,5±5,3
МАУ (пациенты)	7	8
ГЛЖ (пациенты)	17	17
Наличие подагры (пациенты)	10	10

Таблица 3. Антигипертензивная терапия в контрольной группе

Препараты	Частота
Амлодипин	3
Валсартан	1
Кандесартан	1
Карведилол	1
Периндоприл	1
Рамиприл	2
Телмисартан	5
Фозиноприл	1
Эналаприл	4

В клинических исследованиях было показано, что в при длительном приеме лозартана наблюдается снижение уровня МК на 12–24 мкмоль/л. Так, у 38 пациентов с гиперурикемией было показано, что лозартан в дозе 50 мг/сут через 4 нед снижал уровень МК с 7,2 (1,1) мг/дл до 6,7 (1,0) мг/дл (p<0,05), и через 48 нед уровень МК оставался тем же 6,7 (1,1) мг/дл [22].

Важным для практического врача является ответ на вопрос о том, насколько другие представители группы антагонистов к рецепторам АТ II обладают подобными свойствами? Показано, что урикозурической активностью обладает сам лозартан, а не его активный метаболит Е-3174 [23, 24]. Следовательно, она обусловлена особенностями молекулы, а не блокадой AT_1-рецептора, что принципиально важно при анализе класс-специфических эффектов этой группы антигипертензивных средств.

Исследование влияния терапии лозартаном на показатели эластичности сосудистой стенки у пациентов с АГ и гиперурикемией имеет несомненное клиническое значение, поскольку такое сочетание заболеваний в наибольшей степени негативно влияет на эластичность сосудов разного калибра и скорость прогрессирования заболевания [3].

Целью проводимого исследования была оценка влияния лозартана (Лориста, фирма КРКА) на уровень МК, артериальное давление (АД) и сосудистую эластичность у пациентов с АГ и подагрой в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование проводилось как открытое проспективное, сравнительное, контролируемое, рандомизированное в параллельных группах.

Пациенты включались в исследование при соблюдении правил GCP – Good Clinical Practice («Качественная клиническая практика»), при условии подписания информированного согласия и соответствия критериям включения, а также при отсутствии критериев исключения (табл. 1).

В исследование были включены 40 больных с гиперурикемией/подагрой (в соотношении 1:1) и АГ. Пациенты были разделены на 2 группы в соотношении 1:1 – лозартан (Лориста) и группа терапии другими гипотензивными средствами.

Критериями включения в исследование были:

1. Наличие АГ мягкой и умеренной степени: эссенциальной АГ, вторичной реноваскулярной гипертензии или гипертензии вторичной по отношению к эндокринным нарушениям.
2. Возраст старше 18 и моложе 70 лет.
3. Повышение уровня МК у мужчин более 420 ммоль/л и у женщин более 350 ммоль/л и/или увеличение суточной экскреции МК в норме свыше 750 мг/сут или наличие более 8 баллов по диагностическим критериям В.А.Насонова, М.Г.Астапенко (1989 г.):
- наличие в анамнезе или наблюдение не менее двух атак опухания и/или покраснения и сильной боли в суставе (суставах) конечности с ремиссией через 1–2 нед (2 балла);
- моноартикулярный характер артрита. Острый артрит плюснефалангового сустава большого пальца стопы в анамнезе или статусе (4);
- тофусы (4);
- мочекаменная болезнь (1);
- симптом «пробойника» или крупные кисты на рентгенограмме (2);
- гиперурикемия (3).

При сумме баллов 8 и более – подагра определенная; при сумме 5–7 – подагра вероятная; при 4 баллах и менее подагра отрицается.

4. Для женщин детородного возраста отрицательный тест на беременность.
5. Обязательная адекватная контрацепция.
6. Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были:

1. Наличие в анамнезе инфаркта миокарда, мозгового инсульта либо транзиторной ишемической атаки менее чем за 6 мес до скринингового визита.
2. Прием диуретиков.
3. Прием урикозурических и других средств, влияющих на пуриновый обмен.
4. Постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов.
5. Заболевания печени в активной стадии или повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 раза выше верхней границы нормы.
6. Почечная недостаточность (уровень креатинина выше 300 ммоль/л).
7. Гиперчувствительность к лозартану в анамнезе.
8. Одновременное применение фибратов, циклоспорина, эритромицина, кларитромицина, азитромицина, варфарина, кетоконазола или итраконазола.
9. Непереносимость лактозы, галактоземия или синдром нарушенного всасывания глюкозы галактозы.
10. Острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства).
11. Клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на комплаентность или на выживаемость пациента в ближайшее время (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания, психические заболевания, алкоголизм, наркомания).
12. Неспособность понять суть программы исследования.

Длительность наблюдения больного в исследовании составила 24 нед.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводилось ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), исследование сосудистой эластичности и лабораторное обследование.

Снятие ЭКГ производилось с помощью 12-канального ЭКГ-аппарата Kenz Cardico 1207 по стандартной методике.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) – каждые 30 мин.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование, аналогичное таковому, в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

ЭхоКГ проводили на приборе ALOKA prosound L7 premier по стандартной методике.

Общеклинический анализ крови выполнялся па автоматическом гематологическом анализаторе HmX AL (Beckman Coulter) методом проточной цитометрии. Определение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, глюкозы, МК производилось на биохимическом анализаторе Hitachi 912 с использованием стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). Уровень микроальбуминурии (МАУ) определяли в суточной моче турбометрическим методом на автоматическом анализаторе Chem Well с использованием диагностического набора Microalbumin, США.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, использован критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест кси-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде M±m, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p<0,05$. Сравнение межгрупповой эффективности разных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha=5\%$).

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой, а особенностью АГ были высокая частота ГЛЖ и МАУ. В группе терапии другими гипотензивными препаратами все пациенты получали антигипертензивную монотерапию (табл. 3).

В табл. 4 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД на разных вариантах лечения. Как

Таблица 4. Динамика показателей СМАД при разных вариантах лечения

Показатель	Лориста Исходно/24 нед	Контроль Исходно/24 нед
САД (сут.), мм рт. ст.	143±7/121±6	146±5/120±6
ДАД (сут.), мм рт. ст.	83±7/73±12	89±8/76±6
ЧСС, уд/мин	72±9/68±9	76±7/68±7

Таблица 5. Динамика СПВ при разных вариантах лечения

Показатель	Лориста Исходно/24 нед	Контроль Исходно/24 нед
СПВ КФ, м/с	10,5±2,5/9,0±2,1*	10,9±2,5/10,2±1,8
СПВ КР, м/с	10,8±1,1//9,1±1,9*	10,8±2,1//9,9±2,1
Индекс аугментации, %	40,1±4,1/38,3±3,9*	40,9±4,2/40,1±4,1
Центральное давление в аорте, мм рт. ст.	139,6±5,1/134,4±4,9*	140,4±5,2/138,9±5,1
КИМ справа, мм	1,03±0,03/0,98±0,02*	1,02±0,03/1,01±0,03
КИМ, слева, мм	1,04±0,03/0,98±0,02*	1,03±0,03/1,02±0,03

Примечание. КФ – каротидно-феморальный режим, КР – каротидно-радиальный режим, КИМ – комплекс интима–медиа; *p<0,05.

Таблица 6. Динамика биохимических показателей крови при разных вариантах лечения

Показатель	Лориста Исходно/24 нед	Контроль Исходно/24 нед
ОХС, ммоль/л	5,3±1,1/4,8±0,7*	5,3±0,7/4,9±0,6
ТГ, ммоль/л	1,6±0,6/1,6±0,7*	2,4±4,2/1,5±0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3/1,3±0,3*	1,7±0,3/1,2±0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,0/2,8±0,6*	3,4±0,8/3,0±0,7
МК, ммоль/л	472,8±32,6/318,3±51,2*	491,3±63,6/403,3±81,8
Экскреция МК, мг/сут	624±123/535±165 14,2*	648±139/530±134 18,2

*p<0,05.

видно из представленных данных, достоверных различий между группами лозартана (Лориста) и терапии другими гипотензивными препаратами по снижению САД выявлено не было, и оно составило 15,4 и 17,8% (p>0,05). При исходно более высоком уровне ДАД на 7% в контрольной группе его снижение через 24 нед также было более выраженным – соответственно 12 и 15%, но различия были статистически недостоверными.

В табл. 5 представлена динамика изменений СПВ при разных вариантах лечения. Общей закономерностью, выявленной на всех сроках лечения, оказалась то, что лозартан (Лориста) при монотерапии в большей степени, чем группе терапии другими гипотензивными препаратами, способствовал улучшению эластичности сосудов как мышечного, так и эластического типов, что проявилось снижением СПВ на соответствующих режимах терапии – каротидно-феморальной – на 14,2% против 6,4% (p<0,05) и каротидно-радиальной – на 15,7% и 8,3% (p<0,05). Показатели эластичности амортизирующих сосудов (индекс аугментации и центральное давление в аорте) и КИМ достоверно улучшились только при терапии лозартаном.

В табл. 6 представлена динамика изменений биохимических показателей при разных вариантах лечения. Достоверных различий по влиянию сравниваемых режимов терапии на показатели липидного обмена выявлено не было. Однако по наиболее важному критерию – влиянию на уровень МК были выявлены достоверные различия. В группе лозартана (Лориста) было выявлено снижение ее уровня на 32,6% против 17,9% в группе терапии другими гипотензивными препаратами (p<0,05), но при этом величина суточной экскреции МК в группах достоверно не отличалась.

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что лозартан компании КРКА (Лориста) способствует снижению уровня МК у пациентов с АГ, сочетающейся с гиперурикемией или подагрой. При этом оказалось, что этот важный клинический эффект не был связан с увеличением суточной экскреции МК с мочой, влияя на реабсорбцию уратов в почечных проксимальных канальцах, что ранее считалось одним из основных механизмов гипоурекимического действия препарата [8, 25–27].

Механизм, объясняющий снижение уровня МК в крови без увеличения ее суточной экскреции, на наш взгляд, связан с тем, что лозартан уменьшает инсулинорезистентность, что приводит к уменьшению канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином. Известно, что инсулин обладает сильным натрийудерживающим эффектом, который сопровождается снижением почечной экскреции МК. Гиперинсулинемия также способна повышать активность симпатической нервной системы, которая может содействовать повышению МК в крови. Мнение о том, что гиперурикемия может являться показателем инсулинорезистентности, недавно подтвердилось 8-летним исследованием, доказавшим связь между уровнем МК и инсулинорезистентностью [18].

Таким образом, при проведении дифференцированной антигипертензивной терапии необходимо учитывать возможность целенаправленного использования лозартана для коррекции гиперурикемии, в том числе и у пациентов с подагрой, а также выраженное положительное влияние препарата на показатели эластичности сосудистой стенки у пациентов с АГ.

Выводы

1. Лориста (лозартан компании КРКА) достоверно снижает уровень МК у пациентов с АГ и сопутствующими гиперурикемией и подагрой.

2. Терапия Лористой у пациентов с АГ и подагрой обладает мощным ангиопротективным эффектом в отношении резистивных и амортизирующих сосудов.

Литература

1. Ruilope LM, Garcia Puig J. Hyperuricemia and Renal Function. Current Hypertension Reports 2001; 3: 197–202.

2. Бритов АН. Вопросы профилактики и лечения гипертонии на популяционном уровне. Клин. медицина. 1984; 9.

3. Дроздов ВН. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.

4. Кобалава ЖД. Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертонией с сопутствующими факторами риска. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997; с. 181, 216, 280, 292.

5. Riedel A, Nelson M. Prevalence of co morbid conditions and prescription medication use among patients with gout and hyperuricemia in a managed care setting. J Clin Rheumatology 2004; 10 (6): 308–14.

6. Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. Curr Med Res Opin 2004; 20 (3): 369–79.

7. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive patients. Br Heart J 1975; 37: 1210–5.

8. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999; 131: 7–13.

9. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med 2004; 164: 1546–51.

10. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. Stroke 2003; 34: 1951–6.

11. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. Curr Opin Pharmacol 2002; 2: 126–30.

12. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenstrom J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg. Sweden Acta Med Scand 1988; 224: 549–55.

13. Ford ES, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. Circulation 2007; 115: 2526–32.

14. Bairaktari ET, Kakafika AI, Pritsivelis N et al. Hypouricemia in individuals admitted to an inpatient hospital-based facility. Am J Kidney Dis 2003; 41: 1225–32.

15. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Current Hypertension Reports 2001; 3: 190–6.

16. Bagnati M, Perugini C, Cau C et al. When and why a water – soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper – induced low – density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. Biochem J 1999; 340: 143–52.

17. Alderman MH. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. Current Hypertension Reports 2001; 3: 184–9.

18. Kerkalainen P, Sarlund H, Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. Metabolism 2000; 49: 1247–54.

19. Hamada T, Hisatome I, Kinugasa Y et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects. Intern Med 2002; 41: 793–7.

20. Shahinfar S, Simpson R, Carides A et al. Safety of losartan in hypertensive patients with asymptomatic hyperuricemia. JASN 1997; 8: 322.

21. Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. Kidney Int 1999; 56: 1879–85.

22. Daskalopoulou SS et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int 2004; 66 (4): 1714–5.

23. Daijiro U, Hiroaki K. Long-term effects of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism in hyperuricemic patients. Gout and Nucleic Acid Metabolism 2002; 26: 25–32.

24. Quarantino CP, Di Sciacio N, Rucci C et al. The normal range of serum urate levels and of fractional urate excretion. Adv Exp Med Biol 1994; 370: 91–3.

25. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999; 34: 144–50.

26. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am J Kidney Dis 1999; 33: 225–34.

27. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP et al. The relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The Piuma study. Hypertension 2000; 36: 1072–8.

— ❋ —

β-Адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии: на пути к разумному компромиссу

Н.Б.Перепеч, В.Д.Шурыгина
Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета

Резюме
В статье обсуждаются аспекты применения β-адреноблокаторов в лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Рассмотрены причины, по которым британские эксперты исключили β-адреноблокаторы из числа антигипертензивных препаратов 1-й линии. Определено место β-адреноблокаторов среди других антигипертензивных препаратов с учетом европейских и российских рекомендаций по лечению больных АГ. Приведены показания к применению разных β-адреноблокаторов у пациентов с АГ, а также подчеркиваются необходимость индивидуального подхода к выбору β-адреноблокатора и целесообразность применения кардиоселективных препаратов пролонгированного действия как средств с оптимальным сочетанием эффективности и безопасности.
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, β-адреноблокаторы, показания к применению, прогноз.*

β-Adrenoblockers in therapy for arterial hypertension: on the way to reasonable compromise
N.B.Perepech, V.D.Shurygina

Summary
The paper discusses the aspects of using β-adrenoblockers in the treatment of patients with arterial hypertension (AH). It discusses the reasons why United Kingdom experts have excluded β-adrenoblockers from the list of first-line antihypertensive drugs. The place of β-adrenoblockers is defined among other antihypertensive agents according to the European and Russian guidelines for the management of hypertensive patients. The authors show indications for the use of different β-adrenoblockers in patients with AH and underline the need for an individual approach to choosing a β-adrenoblocker and the expediency of administering long-acting cardioselective drugs as agents having an optimal combination of their efficacy and safety.
Key words: *arterial hypertension, β-adrenoblockers, use indications, prediction.*

Сведения об авторах
Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» СПбГУ
Шурыгина Валерия Дорофеевна – канд. мед. наук, зам. дир. Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» СПбГУ по учебной работе

Современную кардиологию невозможно представить без β-адреноблокаторов (БАБ). Препараты этого класса применяются в клинической практике с 60-х годов XX в., и диапазон показаний к их применению весьма широк. В соответствии с Российскими национальными рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» БАБ входят в состав пяти основных классов антигипертензивных средств [1]. Между тем в последние годы были опубликованы метаанализы рандомизированных клинических исследований, результаты которых поставили под сомнение целесообразность широкого применения БАБ для лечения больных артериальной гипертензией (АГ). Обоснованность и причины формирования этой точки зрения неоднократно обсуждались на страницах медицинской печати. Многие авторы аналитических публикаций отмечали, что класс БАБ не настолько однороден, чтобы распространять негативное отношение к одному из его представителей на все препараты, обладающие свойством блокировать β-адренорецепторы. Кроме того, и больные АГ представляют собой весьма неоднородную клиническую группу, что определяет различие лечебных задач, а следовательно, и неодинаковую значимость β-адреноблокады как направления терапии.

Какие причины вызвали изменение отношения к БАБ?

Наиболее жесткую позицию по отношению к БАБ занимают эксперты Национального клинического института Великобритании (NICE) и Британского общества по изучению АГ, которые не рекомендуют БАБ для стартовой терапии и не относят их к препаратам 1-й линии для лечения больных неосложненной АГ. Начиная с 2006 г. в алгоритме первичного подбора антигипертензивной терапии (АГТ) британские эксперты ставят БАБ на самое последнее место. В британских рекомендациях 2011 г. позиция БАБ определена не только после ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторов кальциевых каналов (БКК), малых доз тиазидных диуретиков (ТД), но и после спиронолактона, больших доз ТД и даже α-адреноблокаторов [2]. Мнение «материковых» европейцев сформулировано не столь уничижительно и категорично: ими не исключается возможность применения БАБ на начальном этапе терапии АГ, особенно при наличии дополнительных показаний. Однако и в европейском документе 2009 г. БАБ не включены в число рациональных комбинаций, характеризующихся наиболее высокой антигипертензивной эффективностью, выраженными органопротективными свойствами и наилучшей переносимостью [3].

Основную роль в изменении отношения к БАБ как средствам АГТ сыграли исследование ASCOT [4] и два метаанализа, выполненные шведскими исследователями [5, 6].

В крупнейшем исследовании ASCOT (19 257 пациентов), результаты которого были опубликованы в 2005 г., сравнивались эффекты терапии комбинациями амлодипина с периндоприлом и атенолола с бендрофлуметиазидом. Исследование закончилось досрочно, так как в группе больных, получавших комбинацию амлодипина и периндоприла, общая смертность оказалась достоверно меньше, чем в группе больных, лечившихся комбинацией атенолола и бендрофлуметиазида. Хотя различия между группами по первичной конечной точке – нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и смерть от ишемической болезни сердца (ИБС) – были недостоверными, статистически значимыми оказались различия по большинству вторичных конечных точек (сердечно-сосудистая смертность, коронарные события, фатальный и нефатальный инсульт и др.). В подисследовании ASCOT-CAFE было установлено, что при одинаковом влиянии на уровень артериального давления (АД) в плечевой артерии комбинация амлодипина и периндоприла достоверно сильнее, чем комбинация атенолола и бендрофлуметиазида, снижает АД в аорте, с чем в немалой степени и связывается положительное влияние этой комбинации на прогноз [7]. На основании данных, полученных в исследовании ASCOT, был сделан вывод о том, что для предупреждения сердеч-

но-сосудистых событий лечение больных АГ высокого риска комбинацией БКК и ИАПФ является более эффективным, чем лечение комбинацией БАБ и ТД.

За 1 год до завершения исследования ASCOT B.Carlberg и соавт. [5] опубликовали результаты метаанализа 9 крупных рандомизированных клинических исследований, в которых антигипертензивная эффективность атенолола сопоставлялась с эффектами плацебо (4 исследования, 6825 больных) и других антигипертензивных средств – БКК, ИАПФ, БРА (5 исследований, 17 671 пациент). Авторы установили, что по сравнению с плацебо атенолол оказывает более значимое гипотензивное действие, но в то же время не уменьшает общую сердечно-сосудистую смертность и частоту ИМ. При одинаковом снижении АД на фоне терапии атенололом риск инсульта, смертность от сердечно-сосудистых причин и общая смертность остаются более высокими, чем на фоне лечения другими антигипертензивными препаратами. Спустя 1 год той же группой авторов был проведен метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, включая ASCOT (105 951 пациент), посвященных оценке эффективности БАБ как средств лечения АГ [6]. Его результаты показали, что на фоне лечения БАБ риск развития инсульта на 16% выше, чем на фоне лечения другими антигипертензивными средствами (ТД, БКК, ИАПФ и БРА). Следует отметить, что в большинстве исследований, включенных в данный метаанализ, изучались атенолол, а также неселективные БАБ короткого действия (в том числе и с внутренней симпатомиметической активностью), и лишь в одном – метопролол. Авторы этих метаанализов отмечают, во-первых, что данные, полученные при исследовании атенолола, не следует распространять на весь класс БАБ, а во-вторых, приходят к заключению, что БАБ должны быть исключены из числа антигипертензивных препаратов 1-й линии.

Среди причин, которые привели к перемещению БАБ в группу аутсайдеров АГТ, следует назвать негативные метаболические эффекты этого класса лекарственных препаратов. Период конца XX – начала XXI в. во всем мире ознаменовался резким увеличением распространенности ожирения и сахарного диабета (СД) типа 2. Поэтому в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ 2007 г. специально было отмечено, что «для лечения больных АГ должны использоваться прежде всего препараты, не повышающие риск развития новых случаев СД» [8]. Между тем сначала в отдельных небольших исследованиях, а потом и по результатам метаанализов было выявлено, что БАБ, используемые в качестве антигипертензивных средств, могут способствовать появлению новых случаев СД [9]. И это послужило дополнительным аргументом в пользу мнения о том, что БАБ не должны рассматриваться как препараты первого выбора для лечения АГ [6, 10]. Однако данные самого последнего масштабного систематического Кохрановского обзора 2012 г. не свидетельствуют о бесспорности этой точки зрения, а скорее говорят о необходимости дальнейших хорошо спланированных исследований, которые прояснили бы эффективность и безопасность конкретных представителей класса БАБ как средств АГТ различных популяций пациентов [11].

Каким больным АГ показаны БАБ?

Для того чтобы взвешенно, с учетом всех достоинств и недостатков этого класса лекарственных препаратов, определить место БАБ в терапии АГ, необходимо принять во внимание по крайней мере три обстоятельства.

Во-первых, наряду с данными упомянутых метаанализов БАБ имеют солидную доказательную базу положительного влияния на прогноз как больных АГ в целом (что в основном касается наиболее «старых» препаратов), так и больных отдельных подгрупп (сочетание АГ с СД, хронической сердечной недостаточностью – ХСН, ИМ). Во-вторых, представители класса БАБ значительно различаются по индивидуальным свойствам (кардиоселективность, внутренняя симпатомиметическая активность, липофильность, длительность действия, пути выведения и т.п.). В-третьих, у больных АГ нередко имеются дополнительные показания к применению БАБ, а назначая лечение, врач должен выбирать препараты, позволяющие решить максимально возможное количество клинических проблем, свойственных конкретному больному. В связи с этим очевидно, что следует говорить не об отказе от применения и даже не о сужении показаний к применению БАБ, а об индивидуализации их назначения больным АГ.

Условно БАБ можно разделить на поколения [12].

Из препаратов, доступных для широкого клинического применения в Российской Федерации, к **I поколению** относятся пропранолол и соталол. Родоначальник класса БАБ пропранолол к настоящему времени в силу наличия определенных слабых сторон (короткая продолжительность действия и необходимость трехкратного приема, значительное количество нежелательных эффектов, связанных с отсутствием кардиоселективности и др.) естественным образом утратил свои позиции. В то же время следует отметить, что именно пропранолол еще в 1985 г. в ходе крупнейшего на тот момент исследования MRC (17 тыс. участников) доказал свою способность не только снижать уровень АД, но и уменьшать частоту инсультов и ИМ, во всяком случае у некурящих больных АГ [13]. Так называемые слабые стороны этого препарата могут быть с успехом использованы в ряде клинических ситуаций (см. таблицу). Например, применение пропранолола патогенетически обоснованно при тиреотоксикозе, так как этот препарат блокирует переход тироксина в трийодтиронин. Способность воздействовать и на β_1-, и на β_2-адренорецепторы обеспечивает эффективность пропранолола в лечении портальной гипертензии и эссенциального тремора. Быстрое начало и короткая продолжительность действия в сочетании с седативным эффектом в силу легкого прохождения через гематоэнцефалический барьер являются теоретической основой применения пропранолола для купирования неосложненных нейровегетативных гипертонических кризов (естественно, если есть уверенность, что криз не вызван наличием феохромоцитомы). Соталол в клинической практике применяется для купирования и профилактики аритмий, АГ не входит в число показаний к применению этого препарата.

Ко **II поколению** могут быть отнесены β_1-селективные препараты, в частности метопролол и бисопролол. Именно для этих препаратов существует доказательная база положительного влияния на прогноз больных АГ (исследования STOP, STOP-2, MAPHY, HAPHY). Кардиоселективность, большая продолжительность действия, метаболическая нейтральность и многолетняя длительность практического применения позволяют отнести ко II поколению и бетаксолол, но способность этого препарата влиять на прогноз больных АГ в клинических испытаниях не исследовалась. Популяция пациентов, у которых в схему терапии необходимо включать БАБ II поколения, чрезвычайно велика. Во-первых, по той причине, что в связи с общностью факторов риска и некоторых звеньев патогенеза АГ очень часто сочетается с ИБС, а БАБ улучшают качество жизни и прогноз больных стенокардией, особенно перенесших ИМ. Во-вторых, потому что у больных АГ нередко развивается ХСН, которая является абсолютным показанием для применения БАБ – бисопролола или метопролола сукцината с замедленным высвобождением действующего вещества (метопролола сукцинат CR/XL). Кроме того, БАБ II поколения являются патогенетически обоснованными средствами лечения больных с признаками симпатической гиперактивности (в частности, с упорной тахикардией), гиперкинетическим типом центральной гемодинамики (увеличением минутного объема кровообращения), высокорениновой формой АГ.

Довольно часто перед кардиологом встает проблема уменьшения периоперационного риска при некардиологических хирургических вмешательствах у пациентов с

сердечно-сосудистой патологией. В национальных рекомендациях «Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств» [14] указано, что ведущую роль в предупреждении послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений играют БАБ, из которых наиболее изученными являются препараты II поколения. Естественно, что желаемый эффект достигается лишь при условии грамотного применения БАБ: повышающей титрации, которая должна начинаться за 10–14 сут до операции, достижении дозы, обеспечивающей снижение частоты сердечных сокращений в покое до 60–70 уд/мин, приема в течение всего периоперационного периода.

III поколение БАБ представлено препаратами с дополнительными вазодилатирующими свойствами. К их числу относятся, в частности, карведилол – некардиоселективный БАБ, обладающий способностью блокировать не только β-, но и α-адренорецепторы, и высокоселективный небиволол. По общему мнению экспертов, карведилол и небиволол наиболее перспективны для терапии АГ благодаря их безусловной метаболической нейтральности и хорошей переносимости. Оба препарата доказали позитивное влияние на прогноз при ХСН, но специальных исследований с жесткими конечными точками в популяции больных АГ с использованием этих лекарственных средств не проводилось. Подразумевается, что они обладают свойством уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений, с одной стороны, как представители класса БАБ, а с другой – как эффективные антигипертензивные средства, так как известно, что наиболее выраженным положительным прогностическим эффектом обладает собственно адекватное снижение АД.

Необходимо отметить, что таким важным свойством, как метаболическая нейтральность, обладают и некоторые БАБ II поколения – метопролола сукцинат CR/XL, бисопролол, бетаксолол. Однако данные о положительном влиянии на ключевое звено патогенеза метаболического синдрома – инсулинорезистентность – из ныне используемых БАБ получены только для карведилола [15]. В то же время при наличии клинических показаний больным с метаболическим синдромом допускается назначение метопролола сукцината CR/XL, бисопролола и небиволола.

Согласно мнению европейских и российских экспертов применение БАБ является оправданным в случаях резистентной АГ, когда назначение 3 препаратов (ИАПФ или БРА, БКК, ТД) в адекватных дозах не позволяет достичь целевого уровня АД и при лечении больных осложненной АГ [1, 8]. Графический вариант этого суждения был представлен в статье S.Bangalore и F.Messerli [16] (см. рисунок). Конечно, нельзя считать, что в реальной клинической практике доля больных неосложненной АГ, которым назначаются БАБ, равна нулю, но среди пациентов с неконтролируемой АГ на фоне комбинированной терапии частота назначения БАБ заметно возрастает, а при сочетании АГ с ИБС, ХСН, тахисистолическими нарушениями ритма сердца БАБ становятся обязательным компонентом комплексной терапии.

Еще одна сфера применения БАБ – лечение АГ у беременных. Препараты, назначаемые беременным с целью снижения АД, не должны вызывать дестабилизацию плацентарного кровообращения. С учетом этого у современных БАБ есть целый ряд достоинств: постепенное начало действия, отсутствие влияния на объем циркулирующей крови, редкое развитие ортостатической гипотензии. Кроме того, в ряде работ показано, что лечение АГ у беременных с помощью БАБ снижает частоту развития дистресс-синдрома новорожденных – выраженных нарушений дыхания, характерных для недоношенных или рожденных посредством кесарева сечения младенцев [17].

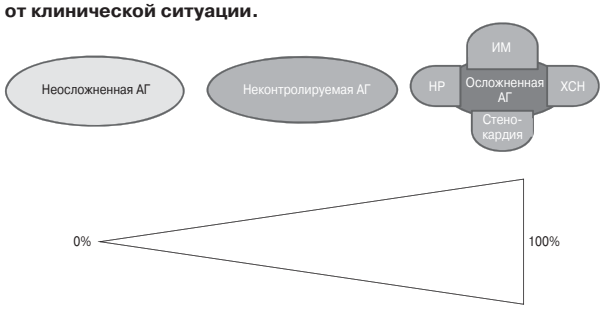
При выборе АГТ у беременных учитывается не степень доказанности (исследований у беременных почти не проводится), а безопасность лечения. В классификации, принятой Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration) США, выделены 5 классов препаратов [17]: A – препараты, контролируемые исследования которых показали отсутствие риска для плода; B – препараты, не имеющие доказательств риска для плода у людей (риск может быть выявлен у животных, но у людей не обнаружен, в том числе и по причине недостатка исследований); C – препараты, применение которых не исключает риска для плода, но ожидаемый эффект может оправдать потенциальный риск; D – препараты, обладающие доказанным риском для плода, но ожидаемый эффект может превысить потенциальный риск; X – препараты, применение которых при беременности не может быть оправдано, так как их негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу для матери. Из БАБ наиболее безопасными для лечения АГ у беременных являются ацебуталол и пиндолол – эти препараты относятся к классу B. Для коррекции повышенного АД у беременных могут использоваться метопролол, бисопролол, бетаксолол и небиволол, относящиеся к классу C. Назначая АГТ беременным, необходимо иметь в виду, что любой из БАБ может вызывать задержку внутриутробного развития плода, но главным образом этот нежелательный эффект связывается с пропранололом и атенололом, которые относятся к классу D.

Из всех БАБ наиболее резкие критические замечания в публикациях последних лет вызвал атенолол [18]. В связи с наличием ряда негативных свойств и отсутствием ожидаемых позитивных результатов клинического применения у больных АГ атенолол бросил тень на весь класс БАБ. Существует ли сегодня «терапевтическая ниша» для этого препарата? С учетом гидрофильности и отсутствия метаболизма в печени атенолол может быть весьма полезен для коррекции АГ на фоне алкогольного эксцесса и при абстинентном синдроме. Кроме того, атенолол может использоваться для лечения ряда больных, имеющих показания к применению ТД, в составе фиксированной комбинации с хлорталидоном. Отметим, что хлорталидон – это тиазидоподобный диуретик, обладающий самой мощной по сравнению с другими диуретиками доказательной базой положительного влияния на прогноз больных АГ. Хлорталидон метаболически нейтрален и намного более безопасен, чем гидрохлоротиазид. Однако этот эффективный и безопасный диуретик сегодня доступен для клинического применения только в виде упомянутой фиксированной комбинации. По-видимому, в перспективе атенолол будет применяться для лечения больных АГ высокого риска главным образом именно в составе фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Косвенным подтверждением этой точки зрения могут служить позитивные результаты недавно проведенных в Индии масштабных клинических испытаний полипилюли, которая включала атенолол, гидрохлоротиазид, рамиприл, симвастатин и ацетилсалициловую кислоту [19].

Индивидуализированное назначение БАБ

I поколение		II поколение	III поколение
Пропранолол	**Соталол**	**Метопролол, бисопролол**	**Карведилол, небиволол**
• Тиреотоксикоз • Портальная гипертензия • Эссенциальный тремор • Гипертонический криз	• Наджелудочковые нарушения ритма (лечение и профилактика)	• ИБС+АГ • Тахиаритмии • ХСН • Периоперационная АГ • АГ у беременных	• АГ • ХСН • Метаболический синдром • СД

Частота назначения БАБ пациентам с АГ в зависимости от клинической ситуации.



Bangalore S, Messerli FH. Kardiovaskulare Medizine 2008; 11: 117–23.

Какими свойствами должен обладать БАБ, пригодный для лечения больных АГ?

Наряду с кардиоселективностью, липофильностью и отсутствием внутренней симпатомиметической активности чрезвычайно важными характеристиками БАБ, определяющими его пригодность для терапии АГ, являются продолжительность гипотензивного эффекта и стабильность концентрации препарата в крови на протяжении периода действия. Эти свойства определяют не только высокую приверженность лечению, но и влияние препарата на вариабельность АД.

В 2010 г. были опубликованы результаты отсроченного анализа данных исследования ASCOT [20]. Авторами этой работы были проанализированы данные о вариабельности АД в пределах одного визита, между визитами и в течение суток. Созданная математическая модель позволила доказать, что более выраженное положительное влияние на прогноз комбинации амлодипина и периндоприла по сравнению с комбинацией атенолола и бендрофлуметиазида наряду с различиями по уровню центрального АД обусловлено (возможно, главным образом) различиями вариабельности АД. На фоне терапии сочетанием БКК и ИАПФ вариабельность АД была выражена существенно меньше, чем у пациентов, лечившихся комбинацией БАБ и ТД. Прогностически наиболее значимым оказалось уменьшение вариабельности АД от визита к визиту. Сразу после публикации этих результатов появился целый ряд метаанализов, оценивающих влияние разных классов антигипертензивных средств на вариабельность АД. Так, P.Rothwell [21] отнес к препаратам, уменьшающим вариабельность АД, БКК, тиазидоподобные диуретики и БАБ с вазодилатирующими свойствами. Вместе с тем очевидно, что к какому бы классу антигипертензивных средств ни относился тот или иной препарат, главным свойством, обеспечивающим влияние на вариабельность АД, является продолжительность его действия.

Примером БАБ продолжительного действия может служить метопролола сукцинат CR/XL (беталок ЗОК). Аббревиатура ZOK означает: zero-order kinetics – кинетика нулевого порядка. В каждой таблетке препарата содержатся сотни микрокапсул диаметром 0,5 мм с метопролола сукцинатом, распределенных в инертной основе. Каждая микрокапсула покрыта полимерной мембраной, через которую внутрь проникает жидкость, и соль метопролола начинает растворяться. Получающийся раствор является насыщенным, поэтому метопролол диффундирует через мембрану с постоянной скоростью, при этом часть вещества остается нерастворенной. В среднем этот процесс продолжается около 20 ч. К 20–24 ч после приема внутрь твердая часть полностью растворяется, и раствор перестает быть насыщенным, скорость высвобождения препарата уменьшается [22]. Таким образом обеспечивается суточное действие лекарственного препарата, причем в течение этого времени в крови поддерживается практически постоянная концентрация действующего вещества.

Применение метопролола сукцината CR/XL в терапии АГ привлекательно не только в связи с его кардиоселективностью, особенностями фармакокинетики, антиишемическим, антиаритмическим действием, безопасностью для пациентов с метаболическим синдромом и доказанным положительным влиянием на прогноз больных с ХСН. Данный препарат обладает антиатеросклеротическими свойствами. Тормозящее влияние метопролола сукцината CR/XL на атерогенез было показано в исследованиях BCAPS и ELVA [23, 24]. Полученные в этих исследованиях данные могут служить основанием для применения метопролола сукцината CR/XL в лечении пациентов как с клиническими проявлениями атеросклероза (например, ИБС), так и с его бессимптомным течением.

Каким больным АГ не стоит назначать БАБ?

Доля больных АГ, которым показана монотерапия, весьма незначительна. Это пациенты с умеренным повышением АД без ассоциированных клинических состояний и признаков поражения органов-мишеней. Если учесть, что далеко не у всех больных этой группы имеется выраженная гиперсимпатикотония, то следует признать, что основания для применения БАБ на старте лечения АГ у пациентов невысокого риска встречаются крайне редко. Больные высокого и очень высокого риска значительно чаще имеют показания для применения БАБ в составе комбинированной АГТ. Принимая решение о назначении БАБ, необходимо выяснить, нет ли у пациента противопоказаний к применению препаратов этого класса.

Абсолютные противопоказания хорошо известны и не требуют обширного комментария. К ним относятся брадикардия менее 50 в минуту, снижение систолического АД до значений менее 100 мм рт. ст., острая левожелудочковая недостаточность, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени и бронхиальная астма. Применение БАБ при наличии относительных противопоказаний отчасти обсуждалось ранее в контексте метаболической нейтральности. Следует подчеркнуть, что в число относительных противопоказаний к применению БАБ входит только инсулинозависимый СД. Однако риск нежелательных явлений лекарственного воздействия повышается при сочетании двух метаболически «неблагонадежных» компонентов фармакотерапии – например, БАБ и ТД. С одной стороны, эта комбинация теоретически обоснованна, так как диуретик является препаратом-корректором возможных отрицательных гемодинамических эффектов БАБ (избыточное снижение сердечного выброса и почечного кровотока), а БАБ способен предотвратить негативные следствия активации симпатикоадреналовой системы, связанной с усилением диуреза. С другой стороны, оба компонента могут неблагоприятно влиять на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Позиция экспертов Российского кардиологического общества сформулирована следующим образом: «при выборе комбинации БАБ с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола, метопролола сукцината замедленного высвобождения или карведилола с гидрохлоротиазидом не более 6,25 мг/сут или индапамидом и избегать назначения этой комбинации у больных с метаболическим синдромом и СД» [1].

Другим относительным противопоказанием к назначению БАБ является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Наличие ХОБЛ, безусловно, затрудняет применение БАБ для лечения АГ. Но зачастую использование препаратов этой группы жизненно необходимо: АГ, ХОБЛ, ИБС, тахиаритмии – нередкое сочетание у злостных курильщиков. Использование малых доз БАБ не всегда позволяет достичь целевых уровней АД и частоты сердечных сокращений, а с нарастанием дозы, как известно, кардиоселективность становится менее выраженной. Безопасное и эффективное использование БАБ обеспечивается соблюдением ряда простых правил: в процессе терапии необходим тщательный контроль электрокардиографических показателей, клинический и инструментальный контроль функции дыхания. При первых признаках ухудшения дыхания у пациентов с ХОБЛ любые БАБ должны быть отменены.

Крайне осторожным должно быть применение БАБ у пациентов с атеросклерозом периферических артерий. Этим больным предпочтительно назначение БКК дигидропиридинового ряда. Если имеются показания для применения БАБ, выбор следует останавливать на кардиоселективных препаратах с сосудорасширяющим эффектом.

Применение БАБ у больных АГ нередко ограничивается стойким убеждением врачей (а подчас и пациентов) в пагубном влиянии этих препаратов на эректильную функцию. Между тем в меньшей степени, чем селективные БАБ, на эректильную функцию влияют только статины и нитраты [25]. Намного большую роль в развитии сексуальных расстройств играют собственно АГ или избыточное снижение АД на фоне агрессивной АГТ, прогрессирование атеросклероза и невротизация пациента.

Таким образом, несмотря на изменение экспертного отношения к БАБ как средствам АГТ, имеется определенная категория больных АГ, которым препараты этого класса, безусловно, показаны. Если учесть, что только самые распространенные показания к применению БАБ – ИБС и ХСН – среди больных АГ встречаются в 2–3 раза чаще, чем в популяции, то доля пациентов, нуждающихся в назначении БАБ, составляет не менее 20%. Класс БАБ представлен препаратами с единым механизмом действия, но значительно различающимися по своим фармакологическим, фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Выбирая препарат для длительного лечения больных АГ, следует отдавать предпочтение кардиоселективным БАБ пролонгированного действия с доказанным положительным влиянием на прогноз при заболеваниях, послуживших дополнительным показанием к их назначению конкретному пациенту.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline 127, 2011; guidance.nice.org.uk/CG 127.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27 (11): 2121–58.
4. Dahlof B et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
5. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LN. Atenolol in hypertension: is it a wise choise? Lancet 2004; 364 (9446): 1684–9.
6. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–53.
7. The CAFE Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113: 1213–25.
8. Mancia G, De Baker G, Dominiczak A et al. ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25 (9): 1751–62.
9. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
10. De Caterina AR, Leone AM. The role of beta-blockers as first-line therapy in hypertension. Curr Atheroscler Rep 2011; 13 (2): 147–53.
11. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. Cochrane Database Syst Rev 2012; 8: CD002003.
12. Stoschitzky K. Individual beta-blockers for individual patients. E-journal ESC Council Cardiology practice 2008; 6 (19).
13. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. Br Med J 1985; 291 (6488): 97–104.
14. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; Прил. 3: 10 (6).
15. Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. Vasc Health Risk Manag 2012; 8: 307–22.
16. Bangalore S, Messerli FH. Beta-blockers in hypertension to use or not to use? Kardiovaskulare Medizine 2008; 11: 117–23.
17. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных». ВНОК–РМОАГ. 2010; http://www.ncagip.ru/news/1438.html
18. Aronow WS. Current role of beta-blockers in the treatment of hypertension. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 2599–607.
19. Yusuf S, Pais P, Afzal R et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009; 373 (9672): 1341–51.
20. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375 (9718): 895–905.
21. Rothwell PM. Does blood pressure variability modulate cardiovascular risk? Curr Hypertens Rep 2011; 13 (3): 177–86.
22. Кобалава ЖД., Гудков КМ. Метопролол CR/XL: усовершенствованная форма эталонного бета-блокатора. Кардиология. 2003; 9: 91–100.
23. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness main result from the -Blockers Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). Circulation 2001; 103: 1721–6.
24. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J. Effect of controlled releaize/extended releaize metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia a 3-year randomized study. Stroke 2002; 33: 572–7.
25. Shiri R, Koskimäki J, Häkkinen J et al. Cardiovascular Drug Use and the Incidence of Erectile Dysfunction. Int J Impot Res 2007; 19 (2): 208–12.

— * —

Органопротективный эффект фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии эпросартаном и гидрохлоротиазидом при субклиническом и клиническом поражении органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью

Н.А.Козиолова[1], А.В.Бушмакина[1], Н.А.Ковалевская[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 исследования *– оценка влияния фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии эпросартаном и гидрохлоротиазидом со старта на клинические и субклинические показатели поражения органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) независимо от исходного уровня артериального давления (АД) и сердечно-сосудистого риска.*
Материалы и методы. *Исследование представляет два параллельных субисследования. В первом субисследовании при скрининге 3536 рабочих промышленного предприятия выявлены 13,0% (395 человек) больных ГБ. Среди них зарегистрированы 12,7% (50 человек) нелеченых больных ГБ, имеющих трехкомпонентное поражение органов-мишеней: гипертрофию левого желудочка, гипертоническую нефропатию, поражение периферических артерий. Во втором субисследовании среди той же когорты были зарегистрированы 15,2% (60 человек) нелеченых больных ГБ I стадии без клинических признаков органных изменений. 1-я группа в обоих субисследованиях получала фиксированную комбинацию эпросартана мезилат в дозе 600 мг и гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг 1 раз в сутки независимо от исходного уровня АД в дебюте исследования. 2-й группе назначалась монотерапия эналаприлом и/или в комбинации с гидрохлоротиазидом в зависимости от степени повышения АД и группы сердечно-сосудистого риска.*
Результаты. *Комбинированная фиксированная антигипертензивная терапия (эпросартан + гидрохлоротиазид) со старта независимо от исходного уровня АД и сердечно-сосудистого риска в сравнении с монотерапией эналаприлом и/или его свободной комбинацией с гидрохлоротиазидом, назначаемой с учетом уровня АД и сердечно-сосудистого риска, обеспечила более выраженный регресс как клинического, так и субклинического поражения органов-мишеней на фоне 6-месячной терапии по данным динамики массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса ММЛЖ и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа, микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации, толщины комплекса интима–медиа при выполнении допплерографического ультразвукового исследования сонных артерий и показателей скорости пульсовой волны в разных сегментах по результатам объемной сфигмоплетизмографии.*
Выводы. *Назначение фиксированной комбинации эпросартана и гидрохлоротиазида нелеченым больным ГБ трудоспособного возраста со старта независимо от исходного уровня АД и сердечно-сосудистого риска обеспечивает регресс поражения органов-мишеней и профилактику их развития при отсутствии органных изменений.*
Ключевые слова: *гипертоническая болезнь, поражение органов-мишеней, фиксированная комбинация эпросартана мезилата и гидрохлоротиазида.*

Organ-protective effect of fixed-dose combination antihypertensive therapy with eprosartan and hydrochlorothiazide for subclinical and clinical target organ damage in hypertensive patients

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

Summary
Aim: *to evaluate the efficiency of starting fixed-dose combination therapy with eprosartan and hydrochlorothiazide on the clinical and subclinical parameters of target organ damage in patients with hypertensive disease (HD) irrespective of baseline blood pressure (BP) and cardiovascular risk.*
Subjects and methods. *The study consisted of two parallel substudies. Substudy 1 that screened 3536 workers from industrial enterprises identified 395 (13%) hypertensive patients. Among them, there were 50 (12,7%) untreated patients with HD who had three-component target organ damages: left ventricular hypertrophy, hypertensive nephropathy, peripheral artery lesion. Sixty (15,2%) untreated patients with Stage 1 HD without clinical signs of organ changes were recorded among the same cohort in Substudy 2. In both substudies, Group 1 received a fixed-dose combination of eprosartan mesylate 600 mg once daily and hydrochlorothiazide 12,5 once daily regardless of baseline BP at the onset of the study. Group 2 had monotherapy with enalapril and/or its combination with hydrochlorothiazide depending on the degree of BP elevation and the group of a cardiovascular risk.*
Results. *Starting fixed-dose combination antihypertensive therapy (eprosartan + hydrochlorothiazide) irrespective of baseline BP and cardiovascular risk versus monotherapy with enalapril and/or its free combination with hydrochlorothiazide, which was used in terms of BP level and cardiovascular risk ensured a more significant regression of both clinical and subclinical target organ damages during 6-month therapy according to the changes in left ventricular mass (LVM), LVM index, and tissue inhibitor of type 1 matrix metalloproteinases, microalbuminuria and glomerular filtration rate, intima-media complex thickness during carotid Doppler ultrasound study, and pulse wave velocity in different segments, as evidenced by volumetric sphygmoplethysmography.*
Conclusions. *The use of a fixed-dose combination of eprosartan and hydrochlorothiazide in untreated patients of able-bodied age regardless of baseline BP and cardiovascular risk ensures the regression of target organ damages and the prevention of their development in the absence of organ changes.*
Key words: *hypertensive disease, target organ damage, fixed-dose combination of eprosartan mesylate and hydrochlorothiazide.*

Сведения об авторах
Козиолова Наталья Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. ЕАВагнера Минздрава РФ. E-mail: nakoziolova@mail.ru
Бушмакина Анна Владимировна – заочный аспирант каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. ЕАВагнера Минздрава РФ
Ковалевская Наталья Андреевна – заочный аспирант каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. ЕАВагнера Минздрава РФ
Шатунова Ирина Михайловна – канд. мед. наук, врач высшей категории, зав. кардиологическим кабинетом поликлиники ОАО «Газпром», докторант каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. ЕАВагнера Минздрава РФ

Введение

Впервые термин «субклиническое поражение органов-мишеней» (ПОМ) у больных артериальной гипертензией (АГ) появился в рекомендациях по лечению АГ, подготовленных совместно Европейским обществом по АГ (ESH) и Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2007 г. [1]. Субклиническое поражение артерий было представлено увеличением скорости пульсовой волны в каротидно-феморальном сегменте (PWVcf) более 12 м/с, поражение почек – микроальбуминурией (МАУ) при скорости экскреции альбумина с мочой за сутки более 30 мкг/мин. В последнее время ряд авторов для оценки субклинического поражения артерий предлагают использовать и другие скоростные характеристики тока крови: скорость пульсовой волны (PWV) в аорте [2], амбулаторный индекс артериальной жесткости [3], PWV в плечелодыжечном сегменте [4], офисное пульсовое артериальное давление (ПАД) [5] – показатели, которые тесно коррелируют с последующим развитием органных нарушений и риском сердечно-сосудистых событий.

Данные экспериментальных исследований демонстрируют участие матриксных металлопротеиназ (ММР) и их ингибиторов в регуляции сердечно-сосудистых процессов у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) [6, 7]. По данным литературы, как в экспериментальных работах, так и в клинических исследованиях было показано, что у пациентов с АГ уровень тканевого ингибитора ММР 1-го типа (TIMP-1) достоверно выше, а уровень ММР-9 ниже, чем у больных без АГ [8].

Изучение механизмов миокардиального фиброза у больных АГ без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) позволяет предполагать, что уровень параметров коллагенолиза может выступать в качестве потенциального маркера неинвазивной диагностики фиброза на более ранней субклинической стадии [9, 10].

Соответственно, при подтверждении данной гипотезы необходимо проведение исследований, в которых будет осуществляться тестирование антигипертензивной терапии (АГТ), в том числе комбинированных препаратов, в плане влияния на маркеры фиброза, связанные с изменением соотношения MMPs и их ингибиторов, для обеспечения максимально ранней первичной профилактики ПОМ среди больных ГБ.

Одной из ведущих причин отсутствия контроля за АД в реальной клинической практике является наряду с низким комплаенсом больных инертность врача в достижении целевого уровня АД и динамическом наблюдении за больным с целью оценки коррекции клинического ПОМ [11–14]. В пересмотре Рекомендаций ESC (2007 г.) на основании принципов доказательной медицины определено назначение комбинированной АГТ всем больным высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), прежде всего с клиническими признаками ПОМ, независимо от исходного уровня АД.

Более того, по данным Российского регистра по АГ, в 2008 г. у каждого 4–5-го гипертоника в зависимости от степени повышения АД в дебюте регистрировалось более частое ПОМ, что значительно увеличивало риск сердечно-сосудистых событий.

Данные о влиянии комбинированной АГТ со старта (независимо от исходного уровня АД) на коррекцию субклинического и клинического ПОМ в сравнении с тактикой, учитывающей степень повышения АД при назначении антигипертензивного лечения и допускающей старт с монотерапии, недостаточны, что и определяет актуальность проведенного исследования.

Цель исследования: оценка влияния фиксированной комбинированной АГТ эпросартаном и гидрохлоротиазидом (ГХТ) со старта на клинические и субклинические показатели ПОМ у больных ГБ независимо от исходного уровня АД и ССР.

Материалы и методы

Исследование представляет два параллельных субисследования. В первом из них при скрининге среди 3536 рабочих промышленного предприятия г. Перми выявлены 13,0% (395 человек) больных ГБ. Среди них зарегистрированы 12,7% (50 человек) нелеченых больных ГБ, имеющих трехкомпонентное ПОМ: ГЛЖ, гипертоническую нефропатию, поражение периферических артерий. Мужчины составили 66,0% (33 человека), женщины – 34,0% (17 человек). Средний возраст больных ГБ составил 52,0±5,2, мужчин – 52,9±5,7, женщин – 50,4±3,4 года. Среднее офисное исходное систолическое АД (САД) у обследованных пациентов составило 168,5±11,3, диастолическое АД (ДАД) – 80,3±7,4, ПАД – 80,3±7,4 мм рт. ст. Оценка клинического поражения сердца проводилась по данным эхокардиографии с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.Devereux, N.Reichek (1977, 1985 гг.). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Площадь поверхности тела определяли по формуле D.Dubois (1975 г.). Критериями ГЛЖ, согласно Рекомендациям ESC, считали ИММЛЖ>125 г/м^2 для мужчин и более 110 г/м^2 для женщин [15]. Для оценки клинического поражения почек определяли уровень креатинина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD. Оценка клинического поражения артерий осуществлялась по данным допплеровского сканирования сонных артерий с определением толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) на сонных артериях и/или наличия атеросклеротических бляшек с использованием аппарата SonoAse 8000 SE (Medison, Южная Корея). Методом простой рандомизации больные были разделены на две группы в зависимости от выбора и тактики АГТ с учетом критериев включения и исключения. 1-ю группу больных составили 24 пациента, которые получали фиксированную комбинацию (эпросартана мезилат 600 мг и ГХТ 12,5 мг) в один прием независимо от уровня АД. Во 2-й группе (23 пациента) АГТ назначалась в зависимости от уровня АД: при 1-й степени повышения АД использовалась монотерапия эналаприлом в средней дозе 13,0±4,7 мг, а при 2 и 3-й степени повышения – комбинированная нефиксированная комбинация эналаприла в средней дозе 20,0±8,7 мг, ГХТ в средней дозе 18,8±6,3 мг/сут. При недостижении целевого уровня АД через 4 нед в обеих группах к АГТ добавляли амлодипин. Длительность наблюдения и терапии составила 6 мес.

Во втором субисследовании среди той же когорты работающих гипертоников на промышленном предприятии г. Перми были зарегистрированы 15,2% (60 человек) нелеченых больных ГБ I стадии без клинических признаков органных изменений, у которых было выявлено субклиническое ПОМ, а именно: МАУ как начальное проявление гипертонической нефропатии, поражение периферических артерий, характеризующееся изменением проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки, изменение в системе экстрацеллюлярного коллагенового матрикса миокарда как ранний субклинический маркер поражения ЛЖ сердца и почек.

Мужчины составили 66,7% (40 человек), женщины – 33,3% (20 человек). Средний возраст больных – 43,7±5,9 года. Средний стаж гипертонии – 1,9±1,1 года. Среднее офисное исходное САД у обследованных пациентов составило 146,5±10,3, ДАД – 80,5±4,8, ПАД – 72,6±6,1 мм рт. ст.

Для оценки субклинического поражения почек определяли уровень МАУ по скорости экскреции альбумина с мочой за сутки иммунохимическим методом с помощью системы «HemoCue R Альбумин Мочи 201» (Швеция) и рассчитывали СКФ по формуле MDRD. Критерием субклинического поражения почек считали МАУ в пределах 20–200 мкг/мин.

Оценка субклинического поражения артерий осуществлялась по данным объемной сфигмоплетизмогра-

фии на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). При проведении объемной сфигмоплетизмографии определялись скорость распространения пульсовой волны справа и слева (R-PWV, L-PWV), PWVcf, сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1), показатели центральной гемодинамики (PWV аорты, C-PWV – сонной артерии), индекс аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы, C-AI – показатель сфигмограммы на сонной артерии), лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева (R-ABI, L-ABI).

Для оценки состояния экстрацеллюлярного коллагенового матрикса ЛЖ и почек у всех пациентов определяли уровень С-концевого телопептида проколлагена 1-го типа (CITP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Nordic Bioscience Diagnostics (Дания), а также уровень TIMP-1 методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Bio Source EUROPE S.A. (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Критериями субклинического поражения считали TIMP-1 более 138 нг/мл при отсутствии ГЛЖ и МАУ.

Методом простой рандомизации больные были разделены на две группы в зависимости от выбора и тактики АГТ с учетом критериев включения и исключения. 1-я группа (n=30) получала фиксированную комбинацию эпросартана мезилат и ГХТ (эпросартана мезилат 600 мг + ГХТ 12,5 мг) в один прием независимо от уровня АД и группы риска сердечно-сосудистых осложнений со старта. Во 2-й группе (n=30) АГТ назначалась в зависимости от уровня АД и группы риска сердечно-сосудистых осложнений: при 1-й степени повышения АД и/или 1 и 2-м ССР использовалась монотерапия эналаприлом в средней дозе 13,0±4,7 мг, а при 2 и 3-й степени повышения и/или 3-м риске – нефиксированная комбинация эналаприла в средней дозе 16,4,0±3,2 мг, ГХТ в средней дозе 12,8±6,3 мг/сут. При недостижении целевого уровня АД через 4 нед в обеих группах к АГТ добавляли амлодипин. Длительность терапии составила 6 мес.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Statistica 6.0. В первом субисследовании 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 (число обследованных), частота проявления признака и 95% ДИ. Во втором субисследовании для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение M±SD, медианы и нижнего, и верхнего квартилей. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (число обследованных), частота проявления признака в процентах. Анализ вида распределения в 1 и 2-м субисследованиях был осуществлен с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. 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 в первом субисследовании представлена в табл. 1.

При включении больных в первое субисследование достоверных различий между группами по возрасту, полу, исходному уровню САД, ДАД и ПАД, показателям, определяющим ГЛЖ и поражение артерий, не было выявлено. Группы не отличались также по ССР, сопутствующей патологии и терапии.

В ходе 6-месячной терапии в двух группах отмечалось снижение АД. В 1-й группе САД снижалось в среднем на 25,7±4,5%, во 2-й – на 26,2±4,2% (p=0,696), ДАД в 1-й группе достоверно снижалось на 8,0±6,6%, во 2-й – на 6,1±1,5% (p=0,185). ПАД снижалось одинаково в двух группах на фоне лечения без достоверных различий (p=0,081). В 1-й группе через 4 нед 83,3% больных достигли целевого уровня САД, во 2-й – 60,8% (p=0,641). Целевого уровня ДАД достигли 79,2% больных 1-й группы и 69,6% 2-й группы (p=0,946). В конце периода наблюдения целевого уровня САД достигли 75,0% 1-й группы и 47,8% 2-й группы (p=0,484); ДАД достигли в 1-й группе 75,0%, во 2-й – 43,5% больных (p=0,381). Во 2-й группе монотерапию эналаприлом на старте получали 34,8%, в конце исследования – только 13,0% пациентов (p=0,306). Три и более антигипертензивных препаратов в конце исследования в 1-й группе принимали 62,5%, во 2-й – 73,9% больных (p=0,892).

На фоне терапии у пациентов 1-й группы снижение ММЛЖ отмечалось на 27,8±5,2% (95% ДИ=280,03–330,31 исходно; 95% ДИ=202,35–238,37 после лечения; p<0,0001), во 2-й группе на 24,8±4,7% (95% ДИ=277,1–344,9 исходно; 95% ДИ=214,2–253,5 после лечения; p<0,0001) соответственно (p=0,044). ИММЛЖ достоверно снижался в обеих группах, более выражено в 1-й: на 12,7±3,9% (95% ДИ=140,5–158,1 исходно, 95%

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика больных по группам в первом субисследовании (n=57)

Показатель	1-я группа (n=24)	95% ДИ	2-я группа (n=23)	95% ДИ	*p*
Мужчины/женщины	13/38,2	32,2–44,3	16/48,5	40,7–56,3	0,756
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, годы	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
ПАД, 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

Примечание. Здесь и в табл. 2: ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин.

ДИ=123,6–139,9 после лечения; $p<0,05$) и 10,1±3,1% (95% ДИ=141,8–174,0 исходно, 95% ДИ=128,9–140,4 после лечения; $p<0,05$) соответственно ($p=0,015$).

Уровень креатинина в сыворотке крови достоверно уменьшился в обеих группах на фоне лечения в диапазоне нормальных значений: в 1-й группе на 19,5±9,8% (95% ДИ=0,097–0,108 исходно, 95% ДИ=0,078–0,084 после лечения; $p<0,0001$), во 2-й группе на 17,6±10,1% (95% ДИ=0,089–0,107 исходно, 95% ДИ=0,073–0,087 после лечения; $p<0,05$); $p=0,516$. Отмечено достоверно большее увеличение СКФ в ходе 6-месячной терапии в 1-й группе (95% ДИ=51,64–57,68 исходно; 95% ДИ=61,27–67,19 после лечения; $p<0,001$), чем во 2-й (95% ДИ=56,33–60,31 исходно; 95% ДИ=62,24–69,93 после лечения; $p=0,002$): 15,7±7,1 против 9,5±6,2% соответственно ($p=0,003$).

Снижение показателей ТИМ сонной артерии слева составило в 1-й группе 11,1±3,4% (95% ДИ=0,98–1,10 исходно; 95% ДИ=0,89–0,96 после лечения; $p=0,008$), во 2-й группе 10,8±2,9% (95% ДИ=0,95–1,09 исходно; 95% ДИ=0,88–0,94 после лечения; $p<0,05$) без достоверных различий ($p=0,747$); уменьшение ТИМ сонной артерии справа – 11,0±3,8% (95% ДИ=1,03–1,15 исходно; 95% ДИ=0,94–1,00 после лечения; $p<0,01$) в 1-й и 10,3±4,2% (95% ДИ=1,01–1,12 исходно; 95% ДИ=0,92–1,00 после лечения; $p<0,05$) во 2-й группе без достоверных различий ($p=0,552$).

Сформированные во втором субисследовании группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стажу ГБ, факторам риска АГ, показателям, отражающим состояние органов-мишеней, ССР, исходному уровню САД, ДАД, ПАД (табл. 2).

Между группами не было выявлено достоверных различий по коморбидной патологии и сопутствующей терапии.

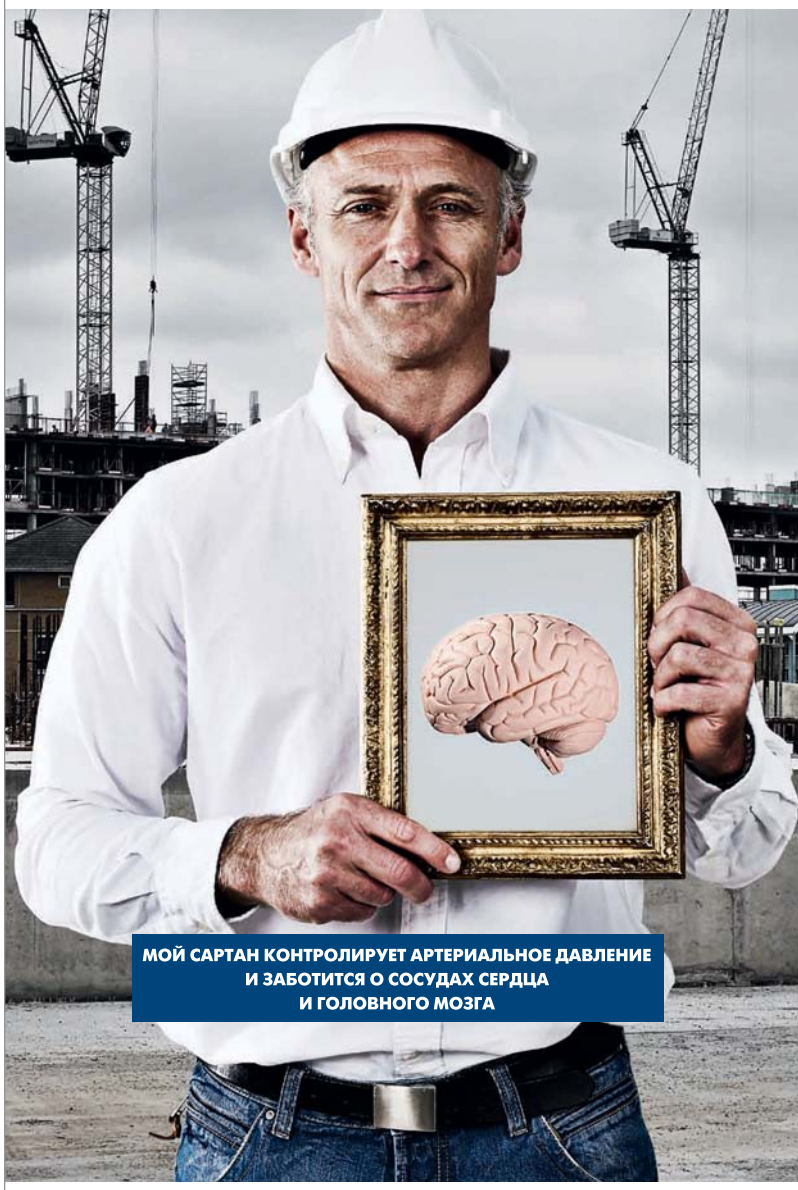
В процессе 6-месячной терапии целевого уровня САД в 1-й группе достигли 86,7% (26 человек), ДАД – 80,0% (24 пациента); во 2-й группе достигли целевого уровня САД 66,7% (20 больных), ДАД – 60,0% (18 человек); для САД $p=0,638$; для ДАД $p=0,610$. Достоверных различий по степени снижения уровня офисного САД и ДАД, а также ПАД в группах не выявлено. Во 2-й группе монотерапию эналаприлом на старте получали 56,7% (17 больных), в конце исследования – 26,7% (8 пациентов). Три и более антигипертензивных препаратов в конце исследования в 1-й группе принимали 20,0% (6 пациентов), во 2-й – 26,7% (8 больных); $p=0,854$.

На фоне 6-месячного лечения выявлена достоверная положительная динамика показателей, отражающих степень функционального ремоделирования артериальной стенки. PWVcf у пациентов 1-й группы на фоне терапии снизилась на 5,3±3,7%, во 2-й группе – на 3,5±1,9% соответственно ($p=0,021$). Отмечалось достоверно более выраженное снижение R-PWV в 1-й группе – на 8,1±5,7%, чем во 2-й – на 5,5±3,8% ($p=0,042$). Снижение L-PWV на фоне терапии в 1-й группе составило 6,3±4,1%, что достоверно выше, чем во 2-й: 4,2±3,4% ($p=0,035$). Индекс CAVI1 в 1-й группе снизился на 9,0±3,8%, во 2-й – на 6,7±2,1% ($p=0,005$). PWV аорты у пациентов 1-й группы снизилась на 8,5±5,2%, во 2-й – на 5,7±4,9% ($p=0,036$). Динамика C-PWV в группах достоверно не отличалась: 5,2±4,9% в 1-й и 4,6±3,9% во 2-й группе ($p=0,602$). При сравнительном анализе между группами динамики средних значений лодыжечно-плечевого индекса справа и слева, индексов аугментации R-AI и C-AI достоверных различий не было выявлено.

В ходе лечения у пациентов 1-й группы отмечено положительное влияние на функциональное состояние почек: наблюдалось снижение скорости экскреции альбумина с мочой за сутки на 9,5±7,4%, что достоверно выше, чем во 2-й группе, где данный показатель увеличился на 3,3±2,7% ($p<0,001$). Кроме того, отмечено увеличение СКФ на фоне лечения в 1-й группе на 10,0±5,8%, у пациентов 2-й группы – лишь на 2,8±2,1% ($p<0,001$).

эпросартан
ТЕВЕТЕН®

эпросартан/гидрохлоротиазид
ТЕВЕТЕН® ПЛЮС



Краткая инструкция по препарату Теветен®:
МНН: эпросартан, **Регистрационный номер:** П N012018/01, **Показания к применению.** Артериальная гипертензия, **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозы моногидрат), **С осторожностью.** Тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III-IV функционального класса по классификации NYHA); двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе в результате рвоты, диареи, приема высоких доз диуретиков); почечная недостаточность (КК менее 60 мл/ мин). Компания не располагает данными о безопасности применения препарата Теветен® у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе. **Применение при беременности и в период лактации.** Не рекомендуется применять препарат Теветен® во время беременности. Применение препарата Теветен® противопоказано во втором и третьем триместрах беременности. Терапия препаратом Теветен® должна быть прекращена немедленно после установления беременности, и в случае необходимости должна быть начата альтернативная терапия. При необходимости применения препарата Теветен® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы.** Внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая суточная доза составляет 1 таблетка препарата Теветен® 1 раз в день утром. Максимальное снижение артериального давления (АД) у большинства пациентов достигается через 2-3 недели лечения. Максимальная суточная доза составляет 1200 мг. Коррекции дозы не требуется для больных пожилого возраста и больных с нарушением функции печени. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин.) суточная доза не должна превышать 600 мг. Длительность применения препарата не ограничена. **Побочное действие:** головная боль, головокружение, астения, аллергические кожные реакции (например, кожная сыпь, зуд), неспецифические жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошнота, диарея, рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению, **Передозировка.** Имеются лишь ограниченные данные о передозировке, Препарат хорошо переносится при приеме внутрь. *Симптомы:* выраженное снижение АД. *Лечение:* симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Известны случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и развития токсических реакций при одновременном приеме препаратов лития с ингибиторами АПФ. Нельзя исключать возможность развития подобного эффекта после приема эпросартана, в связи с этим рекомендуется контроль концентрации лития в плазме крови при одновременном приеме с эпросартаном. **Особые указания.** У пациентов со сниженным ОЦК (в результате терапии диуретиками), при ограничении потребления поваренной соли, при длительной и многократной рвоте прием препарата Теветен® может вызвать развитие симптоматической артериальной гипотензии. **Влияние на способность вождения автотранспорта или управления механизмами, требующими повышенного внимания.** В период лечения препаратом Теветен® необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью возникновения головокружения и слабости. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. *Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов. ИМП от 21.12.2011*

Краткая инструкция по препарату Теветен® плюс:
МНН: гидрохлоротиазид+эпросартан. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист). **Показания по применению.** Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эпросартану, гидрохлоротиазиду и другим производным сульфаниламида и другим компонентам препарата, Беременность и период лактации, Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин.). Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром недостаточности всасывания глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу), **С осторожностью.** Тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), нарушение водно-электролитного баланса крови (вследствие приема больших доз диуретиков, многократной рвоты, длительной диареи, бессолевой диеты), умеренное или тяжелое нарушение функции печени, сахарный диабет. Клинический опыт применения препарата Теветен® плюс в лечении пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствует. **Применение при беременности и в период лактации.** Препарат Теветен® плюс противопоказан к применению во время беременности. Теветен® плюс не должен применяться в период лактации. **Способ применения и дозы.** Внутрь, по 1 таблетке в сутки утром, независимо от приема пищи. Коррекция дозы препарата Теветен® плюс у пожилых пациентов, пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени, а также пациентов с нарушением функции почек (КК более 30 мл/мин) не требуется. **Побочное действие:** головная боль; головокружение, кожная сыпь, зуд, неспецифические желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, рвота), астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Передозировка.** Не сообщалось о случаях передозировки препарата Теветен® плюс. Передозировка, скорее всего, вызовет выраженное снижение АД. Другие симптомы могут быть связаны со снижением ОЦК и потерей электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия), и, наиболее вероятно, проявятся как тошнота и сонливость. Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами Теветен® плюс.** Гипотензивный эффект препарата Теветен® плюс может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными средствами, Нестероидные противовоспалительные препараты могут ослабить диуретическое и гипотензивное действие препарата Теветен® плюс. Гипотензивное действие препарата Теветен® плюс может снижаться при одновременном применении с калийсберегающими диуретиками и препаратами калия. Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, В период лечения препаратом Теветен® плюс необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью возникновения головокружения и слабости. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. *Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.ИМП от 25.01.2012*

Abbott
A Promise for Life

125171 г. Москва, Ленинградское шоссе,
дом 16а, строение 1,
бизнес-центр «Метрополис»
Тел. +7 (495) 258 42 80
www.abbott-products.ru

2012/06-762

У больных ГБ с изменениями структуры экстрацеллюлярного коллагенового матрикса без признаков ГЛЖ в ходе лечения отмечено достоверно большее снижение TIMP-1 в 1-й группе, чем во 2-й: 14,3±11,0% против 8,0±7,2% соответственно (p=0,011). Наблюдался незначительный рост CITP в обеих группах без достоверных различий: в 1-й на 1,7±1,4%, во 2-й – на 1,5±1,3% (p=0,569). В показателях динамики TIMP-1 и офисного САД отмечена достоверная прямая зависимость сильной степени (r=0,63, p=0,006). Между TIMP-1 и ПАД отмечена достоверная обратная зависимость средней степени (r=0,57, p=0,04).

В течение 6 мес терапии отмены изучаемых препаратов из-за побочных эффектов в обоих субисследованиях не потребовалось. Во 2-й группе второго субисследования у 16,7% больных при назначении комбинированной терапии эналаприла и ГХТ со старта были отмечены эпизоды головокружения, связанные с избыточным снижением САД, что потребовало уменьшения дозы эналаприла.

Обсуждение

Более выраженный органопротективный эффект фиксированной комбинации эпросартана и ГХТ как при субклиническом, так и при клиническом ПОМ в сравнении с монотерапией эналаприлом и/или нефиксированной комбинацией эналаприла с ГХТ при отсутствии достоверных различий в достижении целевого уровня АД в течение 6 мес может быть представлен следующими аргументами.

Во-первых, выбор инициирующей АГТ в нашем исследовании различен между группами: в 1-й группе комбинированная терапия назначалась со старта независимо от уровня АД, во 2-й группе при 1-й степени повышения АД лечение ГБ начиналось с монотерапии. Следовательно, более медленное достижение целевого уровня АД во 2-й группе по сравнению с 1-й могло обеспечить более медленный регресс ПОМ. Так, в исследовании J.Pool и соавт. комбинированная терапия валсартаном и ГХТ 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 [16]. Аналогичные данные были получены при использовании комбинированной терапии валсартаном с амлодипином [17].

Однако в другом исследовании комбинация амлодипина с беназеприлом в сравнении с монотерапией амлодипином, назначаемая со старта в течение 8 нед, не показала достоверных различий в контроле уровня АД: (56,0% против 4,2%; p=0,32) [18]. В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) было найдено, что более медленное достижение целевого уровня АД в течение 6 мес, а не через 4 нед, приводит не только к увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий и даже общей смертности, но и снижает профилактический эффект антигипертензивного лечения в плане развития терминальной стадии ПОМ [19, 20].

Во-вторых, в 1-й группе для лечения ГБ и коррекции пораженных органов-мишеней использовалась фиксированная антигипертензивная комбинация эпросартана и ГХТ, а во 2-й группе – свободная комбинация эналаприла и ГХТ. В связи с этим имеют значение известные данные, что фиксированные комбинации антигипертензивных средств обеспечивают более длительный стабильный контроль АД за счет улучшения приверженности лечению, что приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий [21, 22]. Поэтому в рекомендациях ESC (2007 г.) для лечения больных АГ предпочтение отдается фиксированным комбинациям.

В-третьих, вероятно, имеющийся у эналаприла эффект первой дозы мог приводить к развитию эпизодов гипотензии у 16,7% больных в исследовании, что проявлялось гипоперфузией органов-мишеней и снижало его органопротективные свойства. Есть данные о том, что при назначении эналаприла в дозе от 5 до 20 мг 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. [23].

При назначении эпросартана, в отличие от эналаприла и других блокаторовов рецепторов ангиотензина II (БРА), исключается избыточное снижение АД за счет его обратимого связывания с ангиотензиновыми рецепторами, что

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика больных по группам во втором субисследовании (n=60)

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	*p*
Мужчины/женщины	17/56,7	23/76,3	0,595
Абс. (%)	13 (43,3)	7 (23,7)	0,365
Возраст, лет	42,9±5,9	44,8±3,2	0,127
Длительность АГ, годы	2,1 [1,2; 3,7]	1,7 [1,2; 3,9]	0,564
Курение, абс. (%)	8 (26,7)	11/36,7	0,736
Наследственность по АГ, абс. (%)	22 (73,3)	25 (83,3)	0,894
ИМТ, кг/м^2	27,6 [25,1; 29,7]	28,2 [26,2; 29,9]	0,673
САД исходное офисное, мм рт. ст.	144,8±14,9	150,1±17,3	0,209
ДАД исходное офисное, мм рт. ст.	86,8±8,4	90,1±7,6	0,116
ПАД, мм рт. ст	46,8±9,1	47,9±8,7	0,634
ОХС, ммоль/л	5,5±1,9	5,6±2,1	0,847
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,3 [4,3; 6,0]	5,2 [4,1; 5,9]	0,817
ИММЛЖ исходно, г/м^2	102,9±20,6	99,7±18,4	0,528
PVW исходно, мм/с	11,5±2,4	11,0±3,1	0,488
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	106,3±23,8	98,7±19,0	0,177
МАУ, мкг/мин	167±39	149±32	0,055
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м^2	60,5±12,8	65,2±13,5	0,172
TIMP-1, нг/мл	224±45	239±37	0,164
CITP-1, нг/мл	0,62±0,18	0,69±0,22	0,183
Категория ССР	2 [2,1; 2,9]	2 [2,0; 2,8]	0,874

предупреждает развитие эпизодов артериальной гипотензии и связанных с ними ишемических событий [24].

В-четвертых, есть данные о том, что регресс ПОМ, в частности ГЛЖ, более выражен при назначении БРА, чем при назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В нашем исследовании в 1-й группе применялся БРА эпросартан в фиксированной комбинации с ГХТ, во 2-й группе – ИАПФ эналаприл в свободной комбинации с тиазидным диуретиком при отсутствии достоверных различий между группами в назначении трехкомпонентной АГТ. Так, в субанализе исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было продемонстрировано, что у больных с хорошим контролем АД рамиприл в дозе 2,5 мг/сут не только не обеспечил снижение ММЛЖ, а даже в сравнении с плацебо (3,98±2,08 г/м^2) привел к ее увеличению (4,16±1,86 г/м^2). Дальнейший анализ показал, что только при увеличении дозы рамиприла до 10 мг/сут наблюдался умеренный кардиопротективный эффект в сравнении с плацебо [25].

В исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial) при прямом сравнении БРА с ИАПФ были получены данные о том, что телмисартан реализует больший эффект влияния на регресс ГЛЖ, чем рамиприл у больных высокого ССР, но эти результаты представлены лишь как тенденция без достоверных различий (отношение шансов – 0,92; 95% ДИ=0,83–1,01; p=0,07) [26].

В субанализе исследования LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension) лозартан в сравнении с атенололом у больных ГБ в сочетании с ГЛЖ обеспечил достоверно больший ее регресс с высокой достоверностью (p<0,001) [27].

В то же время в одном из последних обзоров по оценке влияния разных классов антигипертензивных препаратов на регресс ГЛЖ у больных ГБ было продемонстрировано, что как БРА, так и ИАПФ (а не β-адреноблокаторы) имеют дополнительные преимущества в сравнении с другими группами, поскольку в большей степени тормозят развитие миокардиального фиброза [28].

Следовательно, для более строгой аргументации преимуществ БРА над ИАПФ в регрессе ПОМ у больных ГБ требуется проведение новых крупных рандомизированных исследований их прямого сравнения в этом аспекте.

В выполненном исследовании TIMP-1 представлен как маркер раннего поражения сердца и почек у больных ГБ при нормальном ИММЛЖ и отсутствии МАУ, характеризующегося изменением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) с формированием в нем фиброза.

По данным многих исследователей, TIMP-1 является маркером изменения коллагенового матрикса не только почек и сердца, но и артерий [29–31] и может рассматриваться как универсальный маркер фиброза в ЭЦМ разных органов и систем [32]. Более того, есть мнение, что MMPs у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует рассматривать в качестве потенциальной мишени для терапевтического воздействия [33]. Это мнение сформировано на основании ряда исследований, в которых было выявлено, что показатели системы коллагенолиза являются предикторами риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с заболеваниями системы кровообращения. В работе D.Kelly и соавт. было найдено, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, повышение уровня всех типов TIMP в значительной мере увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф. При увеличении TIMP-1 риск сердечно-сосудистых осложнений возрастал на 39% [34].

Влияние разных классов антигипертензивных препаратов на систему коллагенолиза у больных ГБ изучено недостаточно [35, 36]. Увеличение TIMP-1 и снижение уровней MMPs были продемонстрированы в одном из субанализов исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) на фоне применения ИАПФ и антагониста кальция у больных АГ высокого ССР без достоверных различий между разными классами препаратов [37]. Влияние ИАПФ на MMP-9 было представлено в работе D.Yamamoto и S.Takai [38]. Есть экспериментальные данные о том, что БРА способны подавлять активность MMPs в ЭЦМ артерий, обеспечивая вазопротективный и антиатеросклеротический эффекты у мышей [39]. Прямое сравнение ИАПФ и БРА по влиянию на показатели фиброза было продемонстрировано лишь в одной работе [40]. Применение кандесартана в дозе 8 мг/сут и лизиноприла в дозе 10 мг/сут у 33 больных ГБ I стадии не показало достоверных различий по динамике TIMP-1 и MMP-9 между ИАПФ и БРА, но оба препарата позитивно влияли на показатели коллагенолиза.

Нами было показано, что изменения в системе коллагенолиза начинаются раньше, чем выявляется нарушение фильтрационной функции почек и ГЛЖ у больных ГБ. В литературе есть данные о том, что уровень TIMP-1 у больных ГБ с ГЛЖ в 5,81 раза выше, чем у пациентов без перестройки сердечно-сосудистой системы. Следовательно, увеличение данного маркера начинается раньше, чем регистрируется ГЛЖ [41].

Более выраженные органопротективные свойства эпросартана в сравнении с эналаприлом, подтвержденные в исследовании, вероятно, реализуются еще и за счет его особых фармакологических свойств. Дополнительный симпатолитический эффект эпросартана обеспечивает снижение уровня катехоламинов плазмы, увеличенный выброс которых поддерживает высокий уровень АД [42]. Превосходство эпросартана в сравнении с эналаприлом в плане органопротективного действия, возможно, связано и с его плейотропными эффектами, такими как уменьшение оксидативного стресса [43], подавление воспалительного ответа в сосудистой стенке, антитромбоцитарное действие [44] и др.

Выводы

Инициация АГТ в виде фиксированной комбинации эпросартана и ГХТ у нелеченых больных ГБ как при субклиническом, так и клиническом ПОМ, независимо от исходного уровня АД и ССР, обеспечила более выраженный органопротективный эффект, нежели монотерапия эналаприлом и/или его комбинация с ГХТ в зависимости от степени АГ и уровня ССР при отсутствии достоверных различий между группами в достижении целевого уровня АД.

Литература

1. Mancia G, Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertension 2007; 25: 1105–87.

2. Cotter J, Oliveira P, Cunha P, PolЧnia J. Different patterns of one-year evolution of microalbuminuria in hypertensive patients treated with different inhibitors of the renin-angiotensin system. Rev Port Cardiol 2008; 27 (11): 1395–404.

3. Brouwers FP, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). Am Heart J 2011; 161 (6): 1171–8.

4. Ari E, Kaya Y, Demir H et al. Oxidative DNA damage correlates with carotid artery atherosclerosis in hemodialysis patients. Hemodial Int 2011; 15 (4): 453–9.

5. Dormán G, Cseh S, Hajdú I et al. Matrix metalloproteinase inhibitors: a critical appraisal of design principles and proposed therapeutic utility. Drugs 2010; 70 (8): 949–64.

6. Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: Outside-in signaling and relationship to tumor progression. Biochim Biophys Acta 2012; 1825 (1): 29–36.

7. Romi F, Helgeland G, Gilbus NE. Serum Levels of Matrix Metalloproteinases: Implications in Clinical Neurology. Eur Neurol 2012; 67 (2): 121–8.

8. Saglam F, Celik A, Tayfur D et al. Decrease in cell proliferation by an matrix metalloproteinase inhibitor, doxycycline, in a model of immune-complex nephritis. Nephrology (Carlton) 2010; 15 (5): 560–7.

9. Chung AW, Yang HH, Kim JM et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease. Circulation 2009; 120 (9): 792–801.

10. Fang JH, Zhou HC, Zeng C et al. MicroRNA-29b suppresses tumor angiogenesis, invasion, and metastasis by regulating matrix metalloproteinase 2 expression. Hepatology 2011; 54 (5): 1729–40.
11. Lantelme P. Blood pressure control: time for action. Arch Cardiovasc Dis 2009; 102 (6–7): 465–7.
12. Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment – a review. Cardiovasc Diabetol 2009; 27: 8–18.
13. Erdine S. Compliance with the treatment of hypertension: the potential of combination therapy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2010; 12 (1): 40–6.
14. Nicodème R, Albessard A, Amar J et al. Poor blood pressure control in general practice: in search of explanations. Arch Cardiovasc Dis 2009; 102 (6–7): 477–83.
15. 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. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–52.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. Manag Care 2009; l: 2–6.
22. Düsing R. Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations. Vasc Health Risk Manag 2010; 25 (6): 321–5.
23. 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.
24. 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.
25. Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2200–6.
26. 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.
27. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. Circulation 2003; 108: 684–90.
28. Milan A, Caserta MA, Avenatti E et al. Anti-hypertensive drugs and left ventricular hypertrophy: a clinical update. Intern Emerg Med 2010; 5 (6): 469–79.
29. Saglam M, Karakaya O, Esen AM et al. Contribution of plasma matrix metalloproteinases to development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive subjects. Tohoku J Exp Med 2006; 208 (2): 117–22.
30. Cornish TC, Bagnasco SM, Macgregor AM et al. Glomerular protein levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are lower in diabetic subjects. J Histochem Cytochem 2009; 57 (11): 995–1001.
31. Spiers JP, Kelso EJ, Siah WF et al. Alterations in vascular matrix metalloproteinase due to ageing and chronic hypertension: effects of endothelin receptor blockade. J Hypertens 2005; 23 (9): 1717–24.
32. Castro MM, Rizzi E, Prado CM et al. Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling. Matrix Biol 2010; 29 (3): 194–201.
33. Lim CS, Shalhoub J, Gohel MS et al. Matrix metalloproteinases in vascular disease – a potential therapeutic target? Curr Vasc Pharmacol 2010; 8 (1): 75–85.
34. Kelly D, Squire IB, Khan SQ et al. Usefulness of plasma tissue inhibitors of metalloproteinases as markers of prognosis after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2010; 106 (4): 477–82.
35. Marçal DM, Rizzi E, Martins-Oliveira A et al. Comparative study on antioxidant effects and vascular matrix metalloproteinase-2 downregulation by dihydropyridines in renovascular hypertension. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2011; 383 (1): 35–44.
36. Cheng X, Zhou Q, Lin S, Wu R. Fosinopril and valsartan intervention in gene expression of Klotho, MMP-9, TIMP-1, and PAI-1 in the kidney of spontaneously hypertensive rats. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2010; 35 (10): 1048–56.
37. Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Am J Hypertens 2004; 17 (9): 764–9.
38. Yamamoto D, Takai S. Pharmacological implications of MMP-9 inhibition by ACE inhibitors. Curr Med Chem 2009; 16 (11): 1349–54.
39. Cheng XW, Song H, Sasaki T et al. Angiotensin type 1 receptor blocker reduces intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. Hypertension 2011; 57 (5): 981–9.
40. Onal IK, Altun B, Onal ED et al. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment. Eur J Intern Med 2009; 20 (4): 369–72.
41. Marchesi C, Dentali F, Nicolini E et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30 (1): 3–16.
42. 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.
43. Labiós M, Martínez M, Gabriel F et al. Effects of eprosartan on mitochondrial membrane potential and H2O2 levels in leucocytes in hypertension. J Hum Hypertens 2008; 22 (7): 493–500.
44. Ram CV. Angiotensin blockade with eprosartan: vascular and functional implications. Curr Med Res Opin 2007; 23 (5): 5–11.

— * —

Анализ проводимой антигипертензивной терапии и приверженности ей пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сопутствующего сахарного диабета

В.А.Сергеева
Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава РФ

Резюме
Среди пациентов с артериальной гипертензией или сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета большинство не достигают целевых значений артериального давления. В проводимой амбулаторной антигипертензивной терапии выявляется ряд недостатков. Значительное число больных продолжают принимать антигипертензивные препараты нерегулярно, их первоначальный выбор и комбинации не всегда адекватны клинической ситуации, немедикаментозные мероприятия проводятся не у всех пациентов. В то же время существенное негативное влияние на успех в лечении артериальной гипертензии оказывает низкая приверженность пациентов проводимой антигипертензивной терапии.
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, приверженность.*

Analysis of antihypertensive therapy and its adherence in hypertensive patients with and without concomitant diabetes mellitus
V.A.Sergeyeva

Summary
Among patients with hypertension and with a combination of hypertension and diabetes mellitus the majority does not reach target values of arterial pressure levels. There is a number of lacks in ambulatory antihypertensive therapy and adherence to it. The considerable number of patients continues to accept therapy irregularly, the choice of antihypertensive drugs and their combinations is not always adequate, non – medicamentous actions don't realize by all patients. At the same time the powerful negative contribution is associated with low adherence of patients to spent antihypertensive therapy.
Key words: *hypertension, antihypertensive therapy, adherence.*

Сведения об авторе
Сергеева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского. E-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) во всем мире является наиболее широко распространенным заболеванием, ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) определяет актуальность своевременной и адекватной антигипертензивной терапии (АГТ), основная цель которой состоит в достижении целевого уровня артериального давления (АД) и максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них. Тактика ведения каждого пациента подбирается индивидуально после оценки сердечно-сосудистого риска. При этом монотерапия на старте лечения может быть выбрана лишь для пациентов с низким или средним риском [1]. Комбинированная АГТ позволяет одновременно воздействовать на множество различных звеньев патогенеза АГ: активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем, нарушение функции эндотелия и почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки, в связи с этим имеет большие преимущества перед монотерапией и показана всем пациентам с высоким и очень высоким риском ССО [1]. Сочетание сахарного диабета (СД) и АГ создает особую клиническую ситуацию, при которой существенно возрастает риск развития микро- и макрососудистых поражений. В этом случае наиболее целесообразны комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) с антагонистами кальция, тиазидными диуретиками в низких дозах, высокоселективными β-адреноблокаторами (БАБ).

Помимо медикаментозной коррекции, всем без исключения пациентам с АГ показаны мероприятия по изменению образа жизни (ОЖ). Они позволяют снизить АД, уменьшить потребность в антигипертензивных препаратах (АГП) и повысить их эффективность, благоприятно повлиять на имеющиеся факторы риска (ФР), осуществить первичную профилактику АГ у больных с высоким нормальным уровнем АД и у имеющих ФР [1].

Приверженность лечению (комплаентность) – это степень соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения ОЖ) рекомендациям, полученным от врача [2]. Прием некорректной дозы рекомендованных препаратов или их прием в некорректное время, пропуски в приеме и/или отказ от лечения представляют собой разные формы нарушения приверженности. Как правило, наиболее частым вариантом низкой комплаентности является прием недостаточных доз лекарств и пропуски в течение 2–3 дней [1]. Связь между успехом в лечении АГ и приверженностью больного терапии не вызывает сомнения [3]. Вероятность успешной нормализации АД напрямую зависит от регулярности приема АГП. Актуальность проблемы подтверждена прогностическими исследованиями, выполненными относительно недавно и продемонстрировавшими связь между недостаточной приверженностью лечению и сердечно-сосудистым риском. Кроме того, следует учитывать, что плохая приверженность лекарственному лечению, как правило, подразумевает и плохую приверженность в отношении немедикаментозных методов, что еще более препятствует снижению АД [4]. Наконец, недостаточная приверженность лечению, сопровождающаяся частой отменой и последующим возобновлением, увеличивает вероятность осложнений, связанных с первой дозой приема препаратов и синдромом отмены [2].

Целью нашего исследования стала комплексная оценка проводимой на амбулаторном этапе АГТ (как немедикаментозной, так и медикаментозной) и приверженности ей разных категорий пациентов, в том числе и пациентов с сочетанием АГ и СД.

Материалы и методы

Обследованы 190 больных с АГ и с сочетанием АГ и СД типа 2, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом и эндокринологическом отделениях областной клинической больницы г. Саратова. Группу пациентов с АГ составили 90 человек (69% – женщины, 31% – мужчины), с АГ и СД – 100 человек (70% – женщины, 30% – мужчины). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст всех обследованных пациентов – 57,61±0,70 года. Преобладали пациенты со II и III стадиями АГ. Средний возраст дебюта АГ в группе пациентов с АГ и СД достоверно ниже такового в группе АГ без СД (44,7±0,20 года и 47,6±0,41 года соответственно, $p<0,05$), что свидетельствует о более раннем начале АГ в группе пациентов с СД.

В обеих группах преобладало кризовое течение АГ (у 56% пациентов в группе АГ без СД и у 60% в группе АГ и СД). По длительности анамнеза АГ пациенты были поделены на группы: до 5 лет, от 5 до 10 лет включительно и более 10 лет. В группе АГ было наибольшее число пациентов со стажем заболевания от 5 до 10 лет (37%), в группе сочетания АГ и СД – со стажем более 10 лет (61%).

По ряду социально-демографических показателей среди пациентов преобладали женатые (замужние): 77% пациентов в группе АГ без СД и 90% в группе АГ и СД; по уровню образования: пациенты со средним образованием в группе АГ и СД – 48%, средне-специальным – 32% и средним – 32% в группе АГ без СД. По месту жительства: 38% в группе АГ без СД составили жители областного центра, 36% – городов области, в группе АГ и СД 51% – жители городов области. Остальные пациенты были представлены жителями сельской местности.

На первом этапе исследования проводилось анкетирование пациентов о немедикаментозных и медикаментозных мероприятиях по коррекции АГ. В анкету были включены вопросы о проводимых мероприятиях по изменению ОЖ, о получаемых ими лекарственных препаратах (ЛП), их дозе, продолжительности терапии, кроме того, осуществлялся детальный сбор анамнеза об особенностях АГ, ее течении и затем – лабораторно-инструментальное исследование пациентов для выявления стадии и риска заболевания.

Оценка приверженности терапии проводилась по специально разработанным опросникам, включающим вопросы о самом заболевании и его осложнениях, характере проводимой в настоящее время терапии, в том числе немедикаментозной коррекции и самоконтроле АД. При количестве набранных баллов 12 и выше приверженность считалась высокой, 8–11 – средней, ниже 8 баллов – низкой, или недостаточной.

Статистическую обработку данных производили с помощью пакетов Microsoft Exel 2010, StatPlus 2009 Professional.

Результаты

Немедикаментозная коррекция АГ включает ряд общеизвестных мер. Согласно 4-му пересмотру Национальных рекомендаций по лечению и диагностике АГ в нее входят нормализация массы тела, отказ от курения, увеличение физической активности, комплексная модификация диеты.

Множество исследований подтверждают влияние избыточной массы тела (ИМТ) на развитие АГ. Актуальной на сегодняшний день является комплексная модификация диеты с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе калия, кальция и магния, а также уменьшением потребления животных жиров. Американская ассоциация сердца рекомендует применение диеты DASH. Отличительной ее особенностью является сочетание таких продуктов, как фрукты, овощи и обезжиренные молочные продукты. Эта пища способна обогатить организм калием, кальцием и магнием, которые, воздействуя совместно, оказывают мощный нормализующий эффект на кровяное давление. Кроме того, модификация диеты преследует цель снизить уровень общего холестерина в сыворотке крови и тем самым предотвратить прогрессирование атеросклероза.

Рис. 1. Выявленные модифицируемые ФР в группах пациентов (А) и уровень их коррекции (Б).

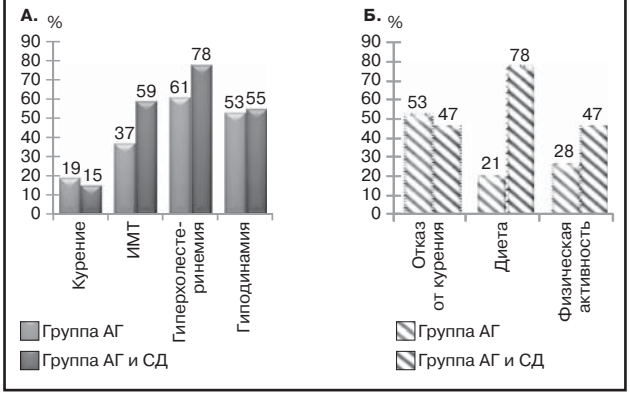
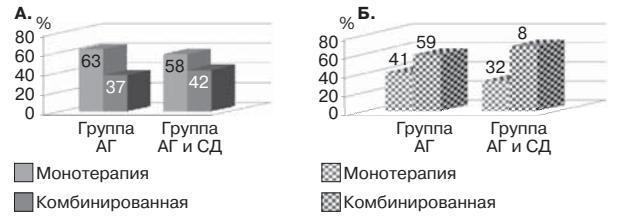


Рис. 2. Стартовая АГТ в группах пациентов (А) и АГТ в настоящее время (Б).



В группе пациентов с АГ без СД у 61% выявлена гиперхолестеринемия, у 37% – ИМТ. Несмотря на это, только 21% больных этой группы придерживались диеты. В группе АГ и СД диету соблюдали большинство пациентов (78%), однако более чем у 1/2 была выявлена ИМТ (59%), а у 78% отмечалась гиперхолестеринемия (рис. 1), что позволяет предположить недостаточную эффективность проводимых мероприятий в этой группе пациентов.

Низкая физическая активность – одно из наиболее распространенных обстоятельств, ее повышение является простым немедикаментозным воздействием на АГ с доказанным эффектом. Физическая активность оценивалась по опроснику G.Godin, R.Sheppard. В обеих группах она оказалась недостаточной более чем в 1/2 случаев (у 53% в группе АГ и 55% в группе АГ и СД), коррекцию в данном направлении проводили лишь 28% в группе с АГ и 47% в группе АГ и СД (см. рис. 1).

Роль курения как негативного фактора в развитии и прогрессировании АГ – доказанный фактор. В обеих группах количество курящих пациентов было приблизительно одинаковым: в группе АГ – 19%, АГ и СД – 15%; из них отказались от этой вредной привычки в группе АГ 53%, АГ и СД – 47% (см. рис. 1).

Оценка медикаментозной терапии начиналась в обеих группах обследованных пациентов со стартовой терапии. В группе пациентов с АГ монотерапия в качестве стартовой была назначена 63%, комбинированная терапия – 37% пациентов. В группе АГ и СД монотерапия проводилась у 58%, комбинированная терапия – у 42% пациентов (рис. 2). При детальном изучении стартовой монотерапии в группе пациентов с АГ было выявлено, что преобладают назначения ИАПФ (63% случаев), БАБ составляют 18%, остальные группы препаратов назначались реже. Среди них по-прежнему встречаются такие средства, как адельфан, клофелин. Монотерапия в группе пациентов с АГ и СД также представлена группой ИАПФ (75%), БАБ составили 9,5%, в 8,2% назначались устаревшие средства.

При назначении стартовой комбинированной терапии в группе АГ отдавались предпочтения: ИАПФ и диуретик – 27%, ИАПФ и БАБ – 20%, ИАПФ + БАБ + диуретик – 17%, БАБ + диуретик – 10%, остальные – гораздо реже. Комбинации

препаратов в группе пациентов с АГ и СД были представлены в основном агонистами имидазолиновых рецепторов с другими препаратами (36%), также ИАПФ с диуретиками – 33%, остальные комбинации встречались реже.

Коррекция АГТ (группа АГ) с учетом недостигнутого контроля над заболеванием предпринималась в 63% случаев и заключалась в следующем: 71% пациентов к проводимой терапии добавлены дополнительные ЛП, в 16% случаев осуществлен переход на пролонгированные формы ЛП, в 7% произведена замена на ЛП другой группы. 6% пациентов потребовалось уменьшение числа АГП (рис. 3). Коррекция АГТ в группе АГ и СД проводилась в 75% случаев. Смена групп препаратов осуществлялась у 45% пациентов, 44% – к назначениям добавлены дополнительные ЛП, 11% переведены на пролонгированные формы ЛП. У 54% пациентов в группе с АГ без СД первоначально предпринимались попытки скорректировать терапию увеличением доз первоначально назначенных препаратов. В группе с АГ и СД такие попытки производились у 34% (см. рис. 3).

При оценке терапии в настоящее время в группе пациентов с АГ, несмотря на отсутствие достигнутого контроля АД, монотерапия сохраняется у 41% больных, комбинированная терапия проводится 59%; в группе АГ и СД монотерапия сохраняется у 32%, принимают комбинации препаратов 68% пациентов (см. рис. 2).

При детальном изучении настоящей терапии в группе пациентов с АГ в рамках монотерапии, как и при стартовой, преобладают ИАПФ (62%), увеличилась доля назначений блокаторов кальциевых каналов (БКК) и БАБ, которые составили 8 и 20% назначений соответственно. В рамках компьютерной томографии преобладают комбинации ИАПФ с диуретиком (30%), ИАПФ с БАБ (22%), ИАПФ с БАБ и диуретиком (17%). Анализ назначений в группе АГ и СД показал, что преобладает доля ИАПФ (53%), но число их назначений уменьшилось по сравнению со стартовой терапией, зато увеличилась доля БКК (12%), в назначениях появились БРА (18%). В компьютерной томографии 30% назначений составляют комбинации ИАПФ и диуретика – как и в стартовой терапии, эта комбинация доминирует, остальные комбинации в основном представлены сочетанием ИАПФ с другими ЛП.

У 54,2% всех пациентов не удалось достичь целевых значений АД.

Как было отмечено ранее, помимо адекватной медикаментозной АГТ и коррекции ОЖ, существенную роль в контроле над АГ играет приверженность пациента проводимой терапии. Приверженность лечению препаратом можно определить как «степень, до которой поведение пациента в отношении приема препарата соответствует принятым рекомендациям, полученным от работников здравоохранения». Все факторы низкой приверженности можно выделить следующим образом:

- особенности характера терапии;
- факторы, связанные с врачом;
- факторы, связанные с пациентом;
- социально-экономические факторы.

Причины низкой приверженности пациентов АГТ изучены довольно широко, ими являются:

- большое количество назначаемых препаратов;
- неэффективность контроля АД;
- высокая вероятность развития или наличие побочных эффектов;
- отсутствие симптомов повышения АД;
- недостаточная информированность пациентов о необходимости постоянного приема ЛП;
- высокая стоимость препаратов.

В рамках оценки приверженности АГТ нами изучалась регулярность приема препаратов нашими пациентами. Было установлено, что в группе с АГ без СД нерегулярно принимали назначенные препараты практически 1/2 обследованных пациентов – 47%, в группе с АГ и СД нерегулярного режима приема препаратов придерживались 39% (рис. 4). При оценке факторов, влияющих на нерегулярный прием в группе с АГ без СД, 48% пациентов указали на недостаточный комплаенс с врачом, 18% – на хорошее самочувствие при повышенном АД, 14% отметили дороговизну препаратов, необходимость приема несколько раз в день указали 11% обследованных, побочные эффекты – только 9% пациентов (рис. 5).

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН[1]
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов[2,3]
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью[4]

Сокращенная иформация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. **Состав:** 1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг*; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардии, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазма, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению.
* показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. **2.** Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9.
3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23,4: 357-362. **4.** Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэр»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru.
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011

Takeda NYCOMED
Nycomed: a Takeda Company

Рис. 3. Коррекция АГТ в группе пациентов с АГ без СД (А) и с АГ и СД (Б).

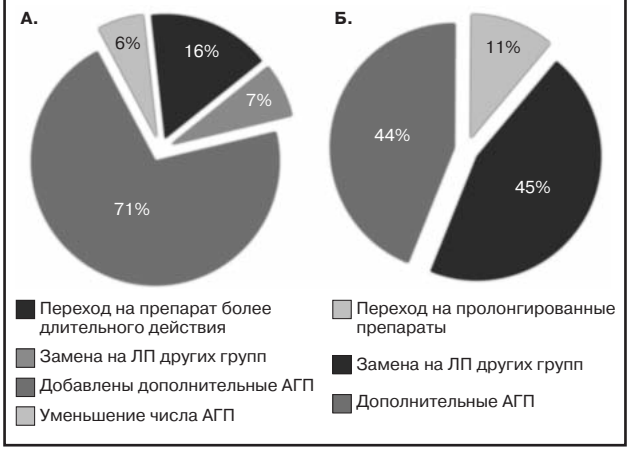


Рис. 4. Режим АГТ в группе пациентов с АГ без СД (А) и с АГ и СД (Б).

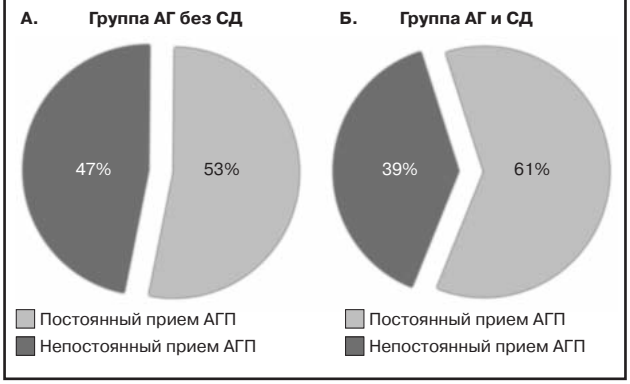
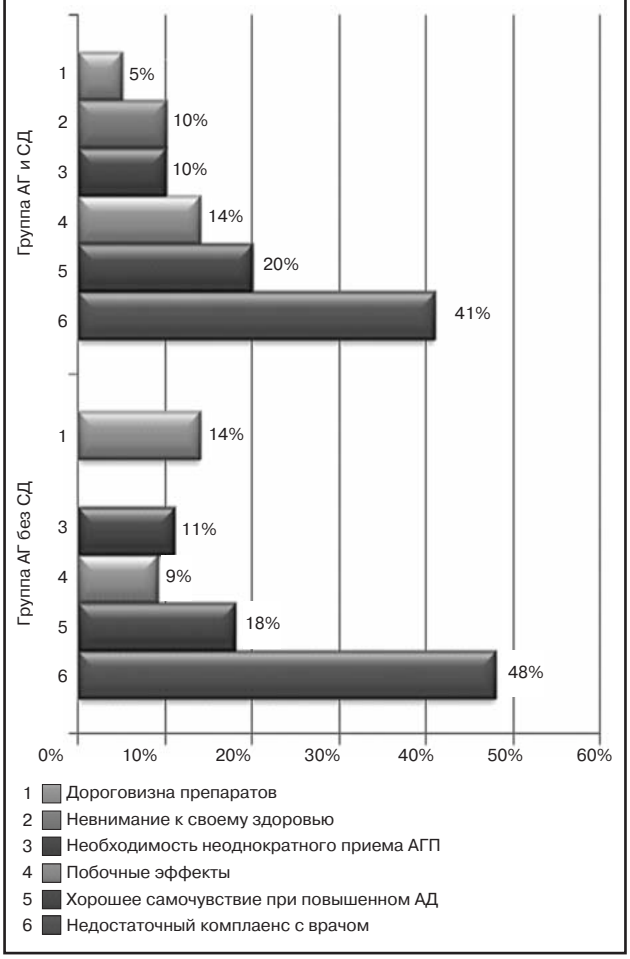


Рис. 5. Факторы, влияющие на нерегулярный прием АГП.



В группе АГ и СД также среди основных препятствий к постоянному режиму приема терапии преобладает недостаточный комплаенс с врачом (41%); хорошее самочувствие при повышенном АД мешает регулярно принимать ЛП 20% пациентов, побочные эффекты – 14%, необходимость приема ЛП несколько раз в день является препятствием для постоянного их приема у 10% больных, невнимание к своему здоровью – у 10%, дороговизна препаратов – у 5% обследованных данной группы (см. рис. 5).

В целом высокий уровень приверженности выявлен у 38% пациентов в группе с АГ и 43% в группе АГ и СД. Средний уровень – у 42% в группе с АГ и 51% обследованных в группе АГ и СД. Остальные пациенты имеют низкую приверженность к АГТ.

Отмечены некоторые закономерности по уровню приверженности в разных группах пациентов – она достоверно выше у женщин (11,8±0,5 балла по сравнению с мужчинами: 8,9±0,6; $p<0,05$), у неработающих (12,0±0,7 балла по сравнению с работающими пациентами: 10,5±0,7; $p<0,05$), у жителей городов области (12,1±0,6 балла по сравнению с жителями других населенных пунктов – жителей Саратова 10,2±0,7, жителей сел – 8,7±0,4; $p<0,05$). Кроме того, достоверные различия ($p<0,05$) в показателях приверженности терапии выявились между группами пациентов с высшим (12,1±0,8) и средним образованием (10,1±0,1 балла). Различий по семейному положению в показателях приверженности не получено. Более высокий уровень приверженности среди женщин может свидетельствовать о большем внимании к своему здоровью, организованности, большем доверии врачу. Жители городов области также более привержены терапии, чем жители Саратова, что может говорить о большей занятости людей большого города; недостаток свободного времени может объяснить также меньшую приверженность лечению работающих пациентов по сравнению с неработающими. Пациенты более образованные, очевидно, лучше информированы о своем заболевании и в полной мере осознают необходимость постоянной терапии.

При детальном изучении приверженности в группах пациентов с разными стадиями АГ баллы распределились следующим образом: наиболее низкой оказалась приверженность пациентов с I стадией АГ (10,2±0,8 балла), также низкой она оказалась у пациентов с III стадией АГ (10,9±0,5 балла); у пациентов с АГ II стадии выявлен несколько более высокий показатель приверженности (11,5±0,9 балла), однако достоверного различия с предыдущими группами не получено ($p>0,05$). Следует отметить, что пациентов с самым низким уровнем приверженности было больше в группе с III стадией АГ – 19%. А пациенты с высоким уровнем приверженности преобладали в группе со II стадией АГ (42%).

Выявлены достоверные различия ($p<0,05$) в приверженности АГТ между пациентами с кризовым (12,3±0,8) и бескризовым течением (10,16±0,4 балла) АГ.

При оценке приверженности АГТ в группах в зависимости от стажа АГ получены следующие результаты. В группе пациентов с АГ без СД самые высокие показатели выявлены у больных со стажем АГ от 5 до 10 лет (11,9±0,4 балла), в группах до 5 и более 10 лет показатели оказались практически равными (10,5±0,4 и 10,3±0,1 соответственно; $p>0,05$). В группе пациентов с АГ и СД с увеличением стажа АГ приверженность возрастала. В группе со стажем АГ до 5 лет ее показатель составил 10,3±0,1 балла, в группе с АГ от 5 до 10 лет – 11,6±0,9 балла, со стажем более 10 лет – 13,2±0,6 балла. Кроме того, удалось установить закономерность повышения приверженности АГТ у пациентов в группе АГ и СД по мере увеличения стажа инсулинотерапии. У пациентов без инсулинотерапии приверженность АГТ составила 11,1±0,8 балла, в группе с инсулинотерапией до 5 лет – 12,3±0,1, от 5 до 10 лет – 12,9±0,4, более 10 лет – 14,1±0,6 балла. Этот показатель оказался одним из самых высоких среди всех групп пациентов.

Выводы

Основными недостатками АГТ у обследованных пациентов остаются нерациональный выбор лекарственных средств (в том числе и для стартовой терапии), применение недостаточных доз и некорректных комбинаций, в некоторых случаях – наоборот, полипрагмазия.

Несмотря на то, что положительное влияние модификации ОЖ на течение АГ и сопутствующие ФР, а также на приверженность пациентов медикаментозной терапии является доказанным фактом, немедикаментозным методам лечения уделяется недостаточно внимания, что, возможно, связано с неполной информированностью пациентов о своем заболевании и несомненной пользе данных мероприятий.

Приверженность АГТ в целом оказалась недостаточной и соответствует среднему ее значению. Наиболее привержены терапии пациенты со II и III стадиями, кризовым течением, стажем АГ от 5 до 10 лет, наличием сопутствующей инсулинотерапии в сочетании с СД – все указывает на то, что начинают обращать внимание на свое здоровье пациенты с далеко зашедшим патологическим процессом, когда уже имеют место поражения органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния, что существенно ухудшает самочувствие и заставляет более внимательно относиться к своему лечению. Несомненную роль играют уровень образованности пациентов, наличие свободного времени, материальный аспект, доступность аптечной сети.

Следует обращать внимание на причины нерегулярного приема препаратов, такие как недостаточное доверие лечащему врачу, низкая информированность пациента о своем заболевании и необходимости правильного его лечения, что относится также и к пациентам, которые непостоянно принимают препараты из-за удовлетворительного самочувствия при повышенном АД.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). 2010.
2. Hill M, Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. Chapter 131: 390–2.
3. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36 (Suppl. 3): S23–S26.
4. Horvathova H, Kimlikova K, Balazovjech I, Kyselovic I. Compliance and the therapeutic effect in patients with arterial hypertension. Bratisl Lek Listy 2003; 104 (4–5): 149–54.
5. Lahdenpera TS, Wright CC, Kyngas HA. Development of a scale to assess the compliance of hypertensive patients. Int J Nurs Stud 2003; 40 (7): 677–84.
6. Strelec MA, Mion AM. The influence of patient's consciousness regarding high blood pressure and patient's attitude in face of disease controlling medicine intake. Arc Bras Cardiol 2003; 81: 349–54.
7. Port K, Palm K, Viigimaa M. Self-reported compliance of patients receiving antihypertensive treatment: use of a telemonitoring home care system. J Telemed Telecare 2003; 9 (Suppl. 1): S65–6.
8. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. Blood pressure 2001; 10: 62–73.
9. Hamilton GA. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. J Manag Care Pharm; 9 (5): 424–9.
10. The major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. ALLHAT. JAMA 2002; 288: 2981–97.
11. Murlow PJ. Detection and control of hypertension in the population: the United States Experience. Am J Hypertens 1998; 11: 744–6.
12. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication non-compliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. Arch Intern Med 1990; 150: 841–5.
13. Howard T, Stang P, Lydick E. Increased morbidity and mortality associated with discontinuation of oral antidiabetic therapies. Program and abstracts of the 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Brussels, Belgium Abstract 3 1999.
14. Pawar M. Five Tips for Generating Patient Satisfaction and Compliance. Fam Pract Manag 2005.
15. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L et al. To better know hypertension: educational meetings for hypertensive patients. Blood Pressure 2000; 9: 255–9.

— * —

Возможности автоматических осциллометрических приборов при измерении артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий

А.Н.Рогоза, Ш.Б.Гориева
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ

Резюме
Колебания артериального давления (АД) «от удара к удару» затрудняют точные измерения АД у пациентов с аритмиями, что может привести к диагностическим неточностям и, соответственно, к некорректной тактике лечения.
Целью *исследования являлась оценка точности измерения АД у пациентов с постоянной формой мерцания предсердий при использовании последнего поколения осциллометрических приборов высокого класса точности.*
Материалы и методы. *По разработанному дизайну обследованы 15 пациентов, выполнено 44 сопоставления измерений АД. Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие постоянной формы фибрилляции предсердий и указания на наличие артериальной гипертензии.*
Результаты *– сопоставление значений АД, измеренных объективным аускультативным методом (ОАМ), традиционным аускультативным методом (ТАМ) и прибором OMRON M6. Существенные (более 10 мм рт. ст.) отличия между данными ОАМ и OMRON M6 выявлены при 6 (14%) измерениях систолического АД (САД) и 4 (9%) измерениях диастолического АД (ДАД). Одновременно существенные отличия выявлены и между ТАМ и ОАМ – в 3 (7%) измерениях САД и 4 (9%) измерениях ДАД, что, по-видимому, связано с общими проблемами измерения АД при аритмиях.*
Заключение. *Проведенное пилотное исследование в целом подтвердило возможность использования современных осциллометрических тонометров высокого класса (тонометр OMRON M6) для оценки уровня САД и ДАД при наличии мерцательной аритмии.*
Ключевые слова: *артериальное давление, фибрилляция предсердий, осциллометрический метод, аускультативный метод.*

The capacities of automated oscillometric blood pressure measuring devices in patients with atrial fibrillation
A.N.Rogoza, Sh.B.Goriyeva

Summary
Beat-to-beat variability of blood pressure (BP) hampers its exact measurements in patients with arrhythmias, which can give rise to diagnostic inaccuracies and accordingly wrong treatment.
Aim: *to assess whether BP measurement might be exact in patients with permanent atrial fibrillation when using the latest generation of high-accuracy oscillometric devices.*
Subjects and methods. *The developed design was used to examine 15 patients and to make 44 comparisons of BP measurements. The inclusion criteria were permanent atrial fibrillation and evidence for hypertension.*
Results. *BP levels measured by an objective auscultatory method (OAM), a traditional auscultatory method (TAM), and OMRON M6 device were compared. Considerable (more than 10 mm Hg) differences were found in the recordings taken by OAM and OMRON M6 during 6 (14%) systolic BP (SBP) and 4 (9%) diastolic BP (DBP) measurements. However, substantial differences were concurrently revealed in those obtained by the two auscultatory methods TAM and OAM in 3 (7%) and 4 (9%) measurements of SBP and DPB, respectively; which appears to be related to the general problems of BP measurements in arrhythmias.*
Conclusion. *The conducted pilot study has generally confirmed that the up-to-date high-grade oscillometric tonometers (such as an OMRON 6) may be used to measure SBP and DBP levels in the presence of atrial fibrillation.*
Key words: *blood pressure, atrial fibrillation, oscillometric method, auscultatory method.*

Сведения об авторах
Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отдела новых методов диагностики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Гориева Шурат Бодзиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела новых методов диагностики ИКК им. АЛ. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Неинвазивное измерение артериального давления (АД) осциллометрическим (манжеточным) методом представляет существенную проблему в случаях нарушения ритма и проводимости. Это подчеркивается в рекомендациях североамериканских специалистов [1]. «В случаях, когда сердечный ритм очень нерегулярный, происходят существенные вариации «от удара к удару» сердечного выброса и АД. При этом отмечаются значительные «внутриоператорские» и «межоператорские» расхождения в измеренных значениях АД. В этом случае измерение АД аускультативным методом по Короткову дает в лучшем случае оценку истинного давления, и для его осуществления не выработаны общепринятые правила. Тем не менее давление необходимо измерять несколько раз и ориентироваться на его среднее значение. Автоматизированные приборы для измерения АД при ориентации на однократные измерения часто демонстрируют низкую точность, особенно при наличии фибрилляции предсердий (ФП). Возможность их использования необходимо проверять и подтверждать в индивидуальном порядке».

С этими заключениями в значительной мере совпадает мнение специалистов из Великобритании [2]. «Большие колебания АД «от удара к удару» затрудняют точные измерения АД у пациентов с аритмиями. При таких аритмиях, как ФП, АД существенно и часто изменяется в зависимости от интервала между сокращениями левого желудочка. При этом нет общепринятого подхода к определению систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) аускультативным методом. Приборы для определения АД сильно различаются по своей способности обеспечить точные измерения у больных с аритмиями. Измерение АД в лучшем случае представляет собой грубую оценку его уровня у пациентов с ФП, особенно при высоком ритме сокращения желудочков, его существенной нерегулярности или при сочетании обоих факторов. Скорость снижения давления в манжете должна быть менее 2 мм рт. ст. на одно сокращение сердца. Для преодоления изменчивости значений АД часто требуются повторные измерения. При брадиаритмиях выделяют два потенциальных источника. Кроме нерегулярности ритма при низкой средней частоте сердечных сокращений – ЧСС (например, 40 уд/мин) необходимо учитывать, что принятая для людей с нормальной ЧСС скорость снижения давления в манжете в данном случае является слишком быстрой, что приводит к недооценке САД и завышению ДАД».

Приведенная позиция относительно проблем точного измерения АД при наличии тахи- и брадиаритмий нашла подтверждение и при суточном мониторировании АД у больных с хронической сердечной недостаточностью и мерцательной аритмией [3]. Для мониторирования АД использовался прибор, сочетающий одновременно осциллометрический метод и звуковой метод Короткова. Только у пациентов с постоянной нормосистолической формой мерцания предсердий наблюдалось совпадение результатов, полученных с помощью двух указанных методов. Коэффициент корреляции для САД и ДАД составил 0,94 и 0,97 соответственно, для частоты пульса – 0,86.

Подчеркнем, что в этих «трудных» случаях измерения АД особенно важно соблюдение и других общих правил измерения по методу Короткова. Это обязательная пальпация лучевой артерии в фазу компрессии для исключения недооценки АД при наличии «аускультативного провала» и, что особенно важно, принятие решения о наличии систолических тонов только в случае регистрации не менее двух последовательных тонов с интервалом, соответствующим средней ЧСС (исключение одиночных тонов).

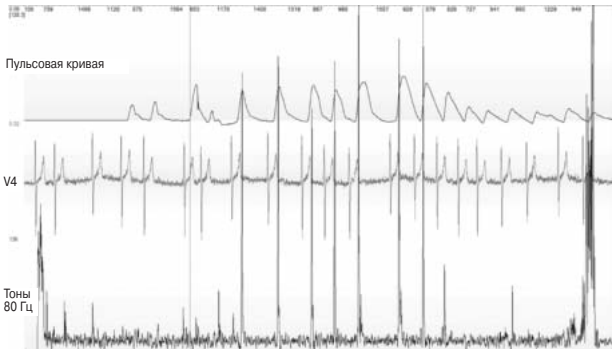
Предлагаются и модифицированные аускультативные методы измерения АД, существенным образом учитывающие высокую изменчивость АД при ФП [4].

С широким внедрением в профессиональных мониторных системах и для целей самоконтроля автоматических измерителей АД, использующих осциллометрический принцип, проблема нерегулярного ритма не перестала быть актуальной. На первом этапе производители фактически признали несостоятельность осциллометрического метода в данной ситуации и для исключения ошибок сосредоточили свои усилия на разработке систем распознавания аритмий и оповещения пользователя о возможных ошибках.

Однако в последние годы даже в бытовых аппаратах высокого класса были внедрены дополнительные линии защиты от ошибок при аритмиях. Разработаны специальные алгоритмы коррекции, позволяющие исключить влияние как одиночных экстрасистол, так и определенного уровня нестабильности ЧСС, и соответствующих вариаций осцилляций в манжете. Созданы технологии двойного измерения АД (в процессе компрессии и декомпрессии), системы с серийными измерениями АД, модули оперативной оценки качества выполненных измерений, «интеллектуальные» системы управления повышением и снижением давления в манжете, автоматически адаптируемые к выявляемым нерегулярностям ритма сердца, специальная физиологичная форма манжеты (универсальная веерообразная).

Целью исследования являлась оценка точности измерения АД у пациентов с постоянной формой мерцания предсердий при использовании последнего поколения осциллометрических приборов высокого класса точности.

Экран просмотра результатов измерения АД ОАМ, выполненным с помощью прибора КАРДИОТЕХНИКА-04-АД-3 (М).



Сверху вниз. Осцилляции в манжете при декомпрессии (в относительных единицах), ЭКГ в одном из мониторных отведений, интенсивность регистрируемых тонов Короткова (в относительных единицах). Эксперт имеет возможность отметить курсором момент появления и исчезновения тонов, и соответствующее этому моменту давление в манжете будет принято за САД и ДАД.

Сопоставление значений САД и ДАД при трехкратных измерениях у 15 пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии

		ТАМ	ТАМ	ОАМ	ОАМ	М6	М6	М6
		САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД	ЧСС
Пациент	Измерение	мм рт. ст.	мм рт. ст.	мм рт. ст.	мм рт. ст.	мм рт. ст.	мм рт. ст.	уд/мин
1	1	112	74	120	76	118	69	68
1	2	116	74	121	93	113	99	80
1	3	118	72	117	79	115	82	86
2	1	120	78	124	79	123	85	49
2	2	112	80	112	86	127	86	59
2	3	120	78	124	88	117	83	55
3	1	136	66	133	68	140	68	59
3	2	130	70	132	69	138	73	61
3	3	112	60	125	66	140	71	61
4	1	115	62	116	62	114	62	56
4	2	120	66	118	67	115	63	50
4	3	110	64	110	69	122	60	52
5	1	90	60	79	55	83	58	90
5	2	80	54	73	53	78	57	87
5	3	80	56			78	56	101
6	1	122	74	122	75	120	74	84
6	2	120	76	147	78	126	79	85
6	3	124	70	122	70	130	76	85
7	1	90	62	94	61	95	59	66
7	2	88	64	89	56	88	59	60
7	3							
8	1	98	70	91	70	101	86	108
8	2	96	74	99	78	102	79	104
8	3	102	72	108	84	102	81	103
9	1	118	88	119	88	112	84	74
9	2	112	86	112	80	113	89	77
9	3	110	80	106	77	117	80	83
10	1	112	70	112	63	131	78	52
10	2	110	76	105	75	121	79	56
10	3	116	80	111	81			
11	1	104	68	104	70	111	65	76
11	2	100	64	104	70	111	65	79
11	3	100	66	102	63	109	64	78
12	1	146	70	143	66	136	62	70
12	2	136	70	144	55			
12	3	134	64	132	60	126	61	69
13	1	118	80	115	79	113	72	61
13	2	118	72	118	72	118	72	64
13	3	120	78	120	80	113	73	66
14	1	106	66	91	64	104	76	83
14	2	90	66			102	73	86
14	3	90	64	96	78	105	80	82
15	1	146	92	148	72	158	84	57
15	2	138	86	139	86	141	95	58
15	3	136	82	135	70			
	M	113	71	115	72	115	74	73
	Макс.	146	92	148	93	158	99	108
	Мин.	80	54	73	53	78	56	49
	STD	17	9	18	10	17	11	16

Материалы и методы

Обследованы 15 пациентов (8 женщин и 7 мужчин) с постоянной формой ФП длительностью от 2 лет и более в возрасте от 52 до 94 (67,8±10,2) лет, средняя ЧСС – от 49 до 108 (72,7±16,0) уд/мин. У 12 пациентов диагностирована артериальная гипертензия II–III стадии умеренного и высокого риска, длительность артериальной гипертензии – от 8 до 14 лет, у 1 пациента – гипертрофическая кардиомиопатия, у 1 – дилатационная кардиомиопатия, у 2 больных (женщины) в анамнезе имелось острое нарушение мозгового кровообращения давностью более 2 лет, у 5 – ишемическая болезнь сердца – от стенокардии II–III функционального класса до перенесенного инфаркта миокарда (давностью более 2 лет), у 3 пациентов (женщины) в анамнезе гипотиреоз разной степени компенсации. У 8 больных диагностировано ожирение 1–2-й степени, у 1 – сахарный диабет типа 2, у 3 – синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна средней и тяжелой степени. Из 15 пациентов 13 обследованы стационарно, 2 – в амбулаторном режиме.

Выбор среди приборов для измерения АД высокого класса точности был остановлен на тонометре OMRON M6 (Япония), имеющем такие технологии защиты от ошибок в измерении АД при аритмиях, как уникальная система Intellisense, которая управляет процессом измерения (уровень и скорость нагнетания–стравливания) и позволяет учитывать индивидуальные особенности при каждом измерении, система двух датчиков Dual Chek System – двойная проверка точности, индикатор аритмии, гарантирующий вывод только корректного результата на дисплей. Немаловажный фактор – это подтвержденный высокий класс точности А/А при синусовом ритме [5].

Поскольку при аритмиях существуют упомянутые ранее проблемы измерения АД по Короткову, этот традиционный аускультативный метод (ТАМ) не может быть избран в качестве «золотого стандарта» при валидации точности прибора. Поэтому в данном исследовании мы использовали в качестве такового аускультативный метод с объективной регистрацией тонов Короткова в процессе измерения и их последующей экспертной оценкой, т.е. объективный аускультативный метод (ОАМ). Такую возможность предоставляет комбинированный монитор электрокардиографии (ЭКГ) и АД КАРДИОТЕХНИКА-04-АД-3 (М). После завершения измерения эксперт имеет возможность просмотреть на экране дисплея сигналы с фонодатчиков, осцилляции в манжете, ЭКГ и тренд давления в манжете. Ориентируясь на закономерности появления и исчезновения тонов Короткова, он принимает экспертное решение об уровне САД и ДАД (см. рисунок). В исследовании принимали участие пациенты, которым трехкратное измерение АД прибором КАРДИОТЕХНИКА-04-АД-3 (М) выполнялось как этап бифункционального (АД+ЭКГ) суточного мониторирования. Для сопоставления параллельно проводилось аускультативное измерение АД экспертом. Одновременно на контрлатеральной руке проводилось измерение АД и ЧСС прибором М6. Пациенты с выраженной асимметрией АД на руках в исследование не включались.

Всего сопоставление выполнено у 15 пациентов (8 женщин и 7 мужчин) с постоянной формой фибрилляции предсердий. Возраст – от 52 до 94 (67,8±10,2) лет, колебания ЧСС – от 49 до 108 (72,7±16,0) уд/мин.

Результаты

Всего выполнено 44 сопоставления значений АД, измеренных ОАМ, ТАМ и прибором OMRON M6. Результаты представлены в таблице.

Прибор OMRON M6 во всех случаях выдал сообщение о наличии аритмии и в 3 случаях (7%) было показано: «Корректное измерение в данный момент невозможно». Средние значения как САД, так и ДАД, измеренные тремя способами, статистически значимо не отличались (при всех сравнениях $p>0,5$). Существенные (более 10 мм рт. ст.) отличия между данными ОАМ и OMRON M6 выявлены при 6 (14%) измерениях САД и 4 (9%) измерениях ДАД. Однако одновременно существенные отличия выявлены и между двумя аускультативными методами – ТАМ и ОАМ – в 3 (7%) измерениях САД и 4 (9%) измерениях ДАД, что, по-видимому, связано с общими проблемами измерения АД при аритмиях.

Обсуждение полученных результатов

Проведенное пилотное исследование в целом подтвердило возможность использования современных осциллометрических тонометров высокого класса (тонометр OMRON M6) для оценки уровня САД и ДАД при наличии фифрилляции предсердий. Однако даже эти приборы у 15–20% пациентов, как и при традиционном аускультативном измерении методом Короткова, могут оказаться недостаточно точными, с существенными ошибками в сторону завышения или занижения цифр АД. Снижения числа ошибок можно ожидать при выяснении их ассоциации с клиническими характеристиками пациентов, применении дополнительных критериев качества проведенного измерения АД, ориентации на среднее значение нескольких измерений АД (серийные измерения АД), что требует дополнительных исследований. В настоящее время обязательным элементом использования автоматических тонометров пациентом должна стать предварительная проверка врачом точности измерения АД в индивидуальном порядке.

Литература

1. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the american heart association council on high blood pressure research. Circulation 2005; 111 (5): 697–716.

2. O'Brien E, Beevers DG, Lip GH. Measurement of blood pressure. Part 4. ABC of Hypertension. BMJ Blackwell Publishing Oxford UK 2007; p. 1–32.

3. Мареев ВЮ., Рогоза АН., Орлова ЯА. Возможности суточного мониторирования артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью и постоянной формой мерцания предсердий. Кардиология. 2001; 1: 60–2.

4. Kaliujnaya VS, Kalyuzhny SI. The assessment of blood pressure in atrial fibrillation. Computers in cardiology 2005; 32: 287 90.

5. http://www.dableducational.org/sphygmomanometers/devices_2_sbpm.html#ArmTable

Наличие домашнего тонометра как фактор, повышающий приверженность терапии больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. Результаты исследования ВОПРОС

М.Д.Смирнова, Е.В.Цыгареишвили, Ф.Т.Агеев, О.Н.Свирида, А.Е.Кузьмина, Т.В.Фофанова
НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме
Одним из возможных способов повышения приверженности терапии являются средства технического воздействия, в частности использование домашних автоматических тонометров.
Целью *исследования была оценка влияния наличия автоматического тонометра на приверженность больных гипотензивной терапии и на ее эффективность.*
Материалы и методы. *В исследование были включены 60 больных артериальной гипертензией 1–2-й степени в возрасте 45–75 лет. Больные были рандомизированы в группы «OMRON» – им выдавался автоматический тонометр OMRON – и «Контроль» – тонометр не выдавался. По отношению ко всем участникам исследования были использованы методы повышения приверженности: бесплатная выдача препарата лозартан, ведение дневника самоконтроля, выдача письменных рекомендаций. Проводились общеклиническое обследование, измерение офисного артериального давления (АД), биохимический анализ крови, анкетирование (госпитальная шкала депрессии и тревоги (HADS), тест Мориски–Грина, анализ по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) оценки качества жизни.*
Результаты: *в обеих группах было достигнуто снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Улучшение качества жизни (по ВАШ) достигнуто только в группе А (повышение показателя с 64,8 до 73,6 балла, p=0,01). На 1-м визите (3 нед) больные в двух группах показали одинаково высокий уровень комплаентности. На 2-м визите (12 нед) в группе «OMRON» приверженность возросла до 96,4%, тогда как в контрольной группе снизилась до 81,3% (разница 15,1%, p<0,001). Выявлена положительная корреляция между степенью изменения качества жизни (по ВАШ) и комплаентностью (r=0,37, p=0,02). В 3-ю подгруппу выделены пациенты, не имевшие автоматического тонометра до начала исследования (16 из группы А и 10 из группы Б). В ней снижение САД на 2-м визите было достигнуто только у участников группы «OMRON». Степень снижения ДАД также больше в группе «OMRON» (ΔДАД -9,6 мм рт. ст. vs -6,6 мм рт. ст., p=0,05).*
Заключение: *наличие автоматического тонометра повышает приверженность больных антигипертензивной терапии и ассоциируется с повышением качества их жизни. У больных, не имевших до начала исследования автоматического тонометра, его выдача повышает эффективность гипотензивной терапии.*
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, приверженность терапии, автоматический тонометр.*

The availability of a home tonometer as a factor that increases therapy compliance in outpatients with arterial hypertension
M.D.Smirnova, E.V.Tsygareishvili, F.T.Ageyev, O.N.Svirida, A.E.Kuzmina, T.V.Fofanova

Summary
The use of technical means, home automatic tonometers in particular, is one of the possible ways of enhancing therapy compliance.
Aim: *to evaluate the impact of the availability of an automatic tonometer on patient adherence to antihypertensive therapy and its efficiency.*
Subjects and methods. *The investigation included 60 patients aged 45–75 years with grades 1–2 arterial hypertension. The patients were randomized to tonometer Group «OMRON» that was given an OMRON automatic tonometer and control Group that was not given the latter. Compliance-increasing methods, such as giving losartan free of charge, a self-control diary, and written recommendations, were used in all the study participants. General clinical examination, office blood pressure (BP) measurement, biochemical blood testing, and questioning using the hospital anxiety and depression scale (HADS), Morisky-Green test, and a visual analogue scale (VAS) were employed to assess quality of life.*
Results. *Both groups achieved a reduction in systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP). The quality of life was improved only in Group «OMRON» (VAS scores increased from 64,8 to 73,6; p=0,01). At visit 1 (at week 3), the patients in both groups showed an equally high level of compliance. At visit 2 (at week 12) the compliance in Group «OMRON» increased up to 96,4% whereas that in Group «Control» decreased to 81,3% (a 15,1% difference; p<0,001). There was a positive correlation between the degree of a change in quality of life (VAS) and compliance (r=0,37; p=0,02). Subgroup 3 included the patients who had not got an automatic tonometer before the investigation (16 and 10 patients from Groups «OMRON» and «Control», respectively). In the subgroup, SBP lowering was achieved only in the participants from Group «OMRON» at visit 2. The degree of DBP reductions was also greater in Group «OMRON» (ΔDBP, 9,6 versus 6,6 mm Hg; p=0,05).*
Conclusion. *The availability of an automatic tonometer enhances adherence to antihypertensive therapy in the patients and it is associated with their better quality of life. In the patients who had not got an automatic tonometer before the investigation, its giving increased the efficiency of antihypertensive therapy.*
Key words: *arterial hypertension, therapy compliance, automatic tonometer.*

Сведения об авторах
Смирнова Мария Дмитриевна – науч. сотр. НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ.
E-mail: naliya1@yandex.ru
Цыгареишвили Елена Васильевна – врач-кардиолог НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Агеев Фаиль Таипович – рук. НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Свирида Ольга Николаевна – мл. науч. сотр. НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Кузьмина Алла Евгеньевна – ст. науч. сотр. НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Фофанова Татьяна Вениаминовна – ст. науч. сотр. НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

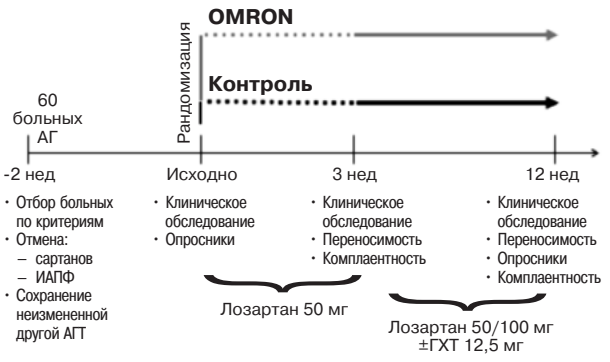
Несмотря на широкий арсенал современных методов терапии, лечение артериальной гипертензии (АГ) по сей день остается нелегкой задачей. По данным аналитической справки об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 г. и ее динамике с 2003 по 2008 г. по трем проведенным мониторингам, [1] антигипертензивные средства в России принимали чуть больше 2/3 больных – 69,5%. И только 27% больных лечились эффективно, т.е. достигали целевых значений артериального давления (АД). Применение самых эффективных препаратов и их комбинаций не увенчается успехом, если пациент не будет регулярно принимать лекарство и четко выполнять все рекомендации врача. Это значит, что успех в достижении целевого АД во многом зависит от приверженности лечению, а она по-прежнему остается крайне низкой. По оценкам экспертов Всемирной орга-

низации здравоохранения, при лечении АГ терапевтическая комплаентность составляет 40% [2]. По данным нашего собственного исследования [3], проведенного на базе районных поликлиник г. Москвы, из 4816 больных АГ привержены терапии были только 30%. К сожалению, единой эффективной стратегии повышения комплаентности на сегодняшний день нет.

Одним из возможных способов повышения приверженности являются средства технического воздействия, в частности использование домашних автоматических тонометров.

Нами было проведено исследование ВОПРОС (**ВО**зможности **П**овышения п**Р**иверженности терапии б**О**льных АГ в амбулаторных у**С**ловиях). **Целью** исследования была оценка влияния наличия автоматического тонометра на приверженность больных гипотензивной терапии и на ее эффективность.

Рис. 1. Дизайн исследования.



Примечание. АГТ – антигипертензивная терапия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

	Группа «OMRON» (n=30)	Группа «Контроль» (n=30)	Достоверность
Возраст, лет	62,0±9,4	63,0±8,9	нд
Мужчин/женщин	10/20	10/20	нд
ИМТ, кг/м^2	29,4±7,3	29,1±7,2	нд
САД, мм рт. ст.	147,5±20,0	147,5±14,2	нд
ДАД, мм рт. ст.	89,9±10,6	86,0±10,0	нд
ЧСС, уд/мин	69,2±5,5	71,2±11,6	нд
ХС, ммоль/л	5,6±0,9	5,7±0,8	нд
Длительность АГ	13,4±12,1	9,3±13,4	нд
СД типа 2, n (%)	1 (3,3)	3 (9,9)	нд
НРС, n (%)	5 (16,7)	7 (23,3)	нд
Больные с ИБС, n (%)	3 (10)	5 (16,7)	нд
Домашний тонометр Нет, n (%) Механический, n (%) Автоматический, n (%)	 4 (13,3) 12 (40) 14 (46,7)	 3 (9,9) 7 (19,8) 20 (70)	 нд нд нд
МГ, баллы	1,7±1,2	1,3±1,4	нд
ВАШ, баллы	64,8±17,8	60,7±15,4	нд
Уровень тревоги, баллы	6,6±4,2	8,0±3,6	нд
Уровень депрессии, баллы	6,0±2,6	6,1±3,4	нд
Курение, n (%)	3 (9,9)	2 (6,6)	нд
Работают, n (%)	20 (66,7)	12 (40)	0,03
Высшее образование, n (%)	18 (60)	16 (53,3)	нд
Лечение, n (%) Нет Нерегулярно Регулярно	 2 (6,6) 19 (63,3) 9 (30)	 1 (3,3) 19 (63,3) 10 (33,3)	 нд нд нд
Принимаемые препараты, n (%) БАБ ИАПФ БРА Диуретики АКК Центрального действия	10 (33,3) 6 (19,8) 2 (6,7) 3 (9,9) 8 (26,7) 1 (3,3) 8 (26,7)	9 (30) 6 (19,8) 2 (6,7) 7 (23,3) 5 (16,7) 1 (3,3) 6 (20)	нд нд нд нд нд нд нд

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, БАБ – β-адреноблокаторы, АКК – антагонисты кальциевых каналов.

Таблица 2. Динамика показателей гемодинамики больных

	Группы	Исходно	Визит 1, баллы	Δ исх. 1-го визита	*p*1	Визит 2, баллы	Δ исх. 2-го визита	*p*2
САД, мм рт. ст.	«OMRON»	147,5±20,0	131,9±17,1	-14,2±15,9	0,0001	126,5±11,2	-19,7±16,0	0,000
	«Контроль»	147,5±14,2	134,3±9,6	3,7±17,8	0,003	132,1±13,04	-14,6±11,4	0,000
ДАД, мм рт. ст.	«OMRON»	89,9±10,6	84,1±14,4	-5,6±10,0	0,008	80,0±10,4	-9,6±9,7	0,000
	«Контроль»	86,0±10,0	78,0±10,1	-7,5±8,4	0,000	79,2±9,9	-6,6±11,9	0,02
ЧСС, уд/мин	«OMRON»	69,2±5,5	67,3±10,9	-2,1±10,6	0,2	68,1±5,6	-1,9±6,5	0,2
	«Контроль»	71,2±11,6	68,8±8,5	-2,8±8,9	0,6	71,3±8,4	0,2±68,7	0,9

Примечание: *p*1 – достоверность отличия между исходным значением и визитом 1; *p*2 – достоверность отличия между исходным значением и визитом 2.

Таблица 3. Динамика показателей психологического статуса, комплаентности и качества жизни больных

Показатели, баллы	Группы	Исходно	Визит 2, баллы	Δ исх. 2-го визита	*p*
ВАШ	«OMRON»	64,8±17,8	73,6±13,7*	8,2±13,8	0,01
	«Контроль»	60,7±15,4	62,1±19,4	1,0±15,4	0,7
Уровень тревоги	«OMRON»	6,6±4,2	6,4±2,6	-1,1±3,4	0,1
	«Контроль»	8,0±3,6	8,9±6,1	0,8±11,2	0,7
Уровень тревоги	«OMRON»	6,0±2,6	6,9±2,4	0,2±2,8	0,7
	«Контроль»	6,1±3,4	6,6±4,2	-0,1±2,5	0,9
МГ	«OMRON»	1,7±1,2	3,0±1,1	1,1±1,1	0,000
	«Контроль»	1,25±1,4	2,5±1,4	1,25±1,4	0,0008

Примечание: *p*1 – достоверность различия между исходным значением и визитом 1; *p*2 – достоверность различия между исходным значением и визитом 2; *$p<0,05$ – между группами А и Б; Δ исх. 2-го визита – разница между исходным состоянием и вторым визитом.

Рис. 2. Комплаентность больных на визитах 1 и 2.

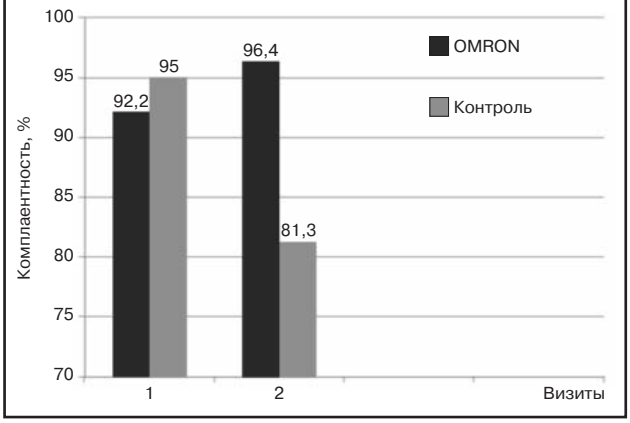


Таблица 4. Корреляционный анализ связи уровня комплаентности и динамики качества жизни больных

Пары	n	r, Spearman	t (n-2)	*p*
ΔВАШ vs компл. 2	57	0,37	2,5	0,02
МГ2 vs компл. 2	57	0,47	3,3	0,002

Примечание: ΔВАШ vs компл. 2 – изменение ВАШ против комплаентности на 2-м визите.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных АГ 1–2-й степени в возрасте от 45 до 75 лет. Критериями исключения были:

- инфаркт миокарда или инсульт, перенесенные менее 3 мес назад;
- острый коронарный синдром;
- выраженные нарушения функций печени и почек;
- симптоматическая АГ;
- злокачественные новообразования;
- хронические обструктивные заболевания легких (в стадии обострения).

Больные методом таблиц были рандомизированы в две группы.

Группа «OMRON» – больным, входящим в эту группу, выдавался автоматический аппарат для измерения АД – OMRON.

Группе «Контроль» – тонометр не выдавался.

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1), исходному уровню приверженности терапии (согласно опроснику Мориски–Грина – МГ), психологическому статусу, получали сопоставимую терапию. Доля пациентов, имевших собственный автоматический тонометр, в двух группах достоверно не отличалась.

Помимо выдачи тонометра по отношению ко всем участникам исследования были использованы следующие методы повышения приверженности: бесплатная выдача препарата, ведение дневника самоконтроля, выдача письменных рекомендаций по модификации образа жизни и правилам измерения АД в домашних условиях.

АД было рекомендовано измерять в положении сидя после 5-минутного отдыха дважды в день: утром после пробуждения и вечером. Рекомендовалось делать 3 замера с интервалом 1 мин, в дневник записывалось среднее значение 2 и 3-го измерений.

Согласно рекомендациям измерение АД должно проводиться в тихой, спокойной и удобной обстановке при комфортной температуре. АД следует измерять через 1–2 ч после приема пищи. В течение 1 ч до измерения пациенту не следует курить и употреблять кофе, крепкий чай. На теле не должно быть тугой, давящей одежды. Рука, на которой будет производиться измерение АД, должна быть обнажена. Пациенту следует сидеть, опираясь на спинку стула, с расслабленными, нескрещенными ногами. Не рекомендуется разговаривать во время проведения измерений, так как это может повлиять на уровень АД.

Больным предлагалось вести **дневник самоконтроля**, в котором они должны были фиксировать результаты измерения АД и пульса (ежедневно), динамику веса, изменения самочувствия, прием препаратов. Дневник пациента выдавался лечащим врачом на каждом визите и возвращался при следующем посещении врача.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, электрокардио-

графию, измерение офисного АД, биохимический анализ крови. Им также предлагался для заполнения ряд опросников: госпитальная шкала депрессии и тревоги (HADS), тест МГ для оценки приверженности терапии и визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценки качества жизни.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. На 1-м визите больным назначался лозартан в дозе 50 мг/сут, на 2-м визите при необходимости доза увеличивалась и/или к терапии присоединялся гидрохлоротиазид (ГХТ) 12,5 мг/сут. Базовая терапия оставалась неизменной.

Оценивалась динамика систолитического (САД) и диастолического АД (ДАД), в баллах шкалы ВАШ проводилась оценка динамики качества жизни пациентов. В целях изучения приверженности больных терапии использовали две взаимодополняющих друг друга методики: подсчет таблеток и специализированный опросник МГ, состоящий из 4 вопросов, на которые пациент должен был ответить «да» или «нет». Комплаентным считается пациент, ответивший «нет» на все 4 вопроса; каждый ответ «нет» оценивается в 1 балл. Метод этот недостаточно объективен, однако позволяет оценить исходную комплаентность пациентов, а также динамику этого показателя в ходе исследования.

Комплаентность методом подсчета таблеток определялась по формуле:

Комплаентность = (реальное число принятых таблеток/ожидаемое число принятых таблеток) ×100%.

Показателем удовлетворительной приверженности лечению, оцененной данным методом, является результат 80% и выше.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 7.0 for Windows. При анализе достоверности различий средних величин рассчитывали значения t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% (p<0,05). Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Данные представлены в виде M±SD.

Результаты

Исследование закончили 25 пациентов, получивших автоматический тонометр, и 27 человек из группы контроля. Средняя доза лозартана составляла 56,7±16,7 мг в группе «OMRON» и 60,4±20,7 мг в группе «Контроль» (разница недостоверна – нд.) Гидрохлоротиазид принимали 26,7% больных, получивших тонометр, и 16,7% – группы контроля. От участия в исследовании по разным причинам отказались 5 пациентов группы «OMRON» и 3 человека из группы контроля. Из-за аллергических реакций 4 пациентам (2 из каждой группы) препарат был отменен. За период наблюдения 1 больная группы «OMRON» (отказавшаяся от приема препарата) перенесла острый инфаркт миокарда, 1 человек из группы контроля госпитализирован по некардиологическим причинам.

В двух группах было достигнуто снижение САД и ДАД, степени снижения в группах достоверно не различались (табл. 2). Целевого уровня АД достигли 50% больных группы «OMRON» и 43% – группы «Контроль» (разница нд.). Достоверной динамики биохимических показателей не отмечалось, что свидетельствует о хорошей переносимости лечения. Уровень калия составлял 4,5±0,3 ммоль/л на 1-м визите и 4,5±0,2 ммоль/л на 2-м визите в группе «OMRON» и 4,4±0,6 ммоль/л и 4,3±0,4 ммоль/л, соответственно, в контрольной группе (разница нд.). Уровень креатинина также достоверно не изменялся (72,5±16,2 и 71,4±11,6 ммоль/л в группе «OMRON» и 67,4±13,5 и 62,7±18,5 ммоль/л в группе «Контроль»).

Практически все больные, которым выдавался тонометр, отметили значительное улучшение качества жизни, что нашло отражение в положительном росте баллов по ВАШ с 64,8 до 73,6 (p=0,01). В группе контроля качество жизни больных не изменилось (табл. 3). Степень комплаентности, согласно тесту МГ, возросла в двух группах: с 1,7 до 3,0 балла (p=0,000) в группе получивших тонометр и с 1,25 до 2,5 балла (p=0,001) в группе контроля. Доля комплаентных больных увеличилась после выдачи тонометра на 43% (с 7 до 50%; p=0,001). В группе контроля она увеличилась (с 11 до 38%; p=0,02) всего на 27%.

Комплаентность больных представлена на рис. 2. На визите 1 больные в двух группах показали одинаково высокий уровень. Однако к визиту 2 ситуация меняется. В группе пациентов, получивших автоматический тонометр, комплаентность повысилась до 96,4%, тогда как в группе контроля она, напротив, снизилась до 81,3%. Разница между группами на 2-м визите составила 15,1% (p<0,001).

Проведенный корреляционный анализ (табл. 4) показал наличие достоверной умеренной положительной корреляции между степенью изменения качества жизни по ВАШ и комплаентностью, а также между комплаентностью, определенной методом подсчета таблеток и по опроснику МГ.

Сдали дневник самоконтроля на 1-м визите 24 (80%) пациента группы «OMRON» и 15 пациентов (50%) группы контроля (p=0,0009), на 2-м визите – 21 пациент (70%) из группы «OMRON» и всего 10 (33,3%) из группы контроля (p=0,006).

В отдельную подгруппу нами были выделены пациенты, не имевшие автоматического тонометра до начала исследования. Таковых оказалось 26 человек – 16 в группе «OMRON» и 10 в группе «Контроль». Подгруппы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 5), исходному уровню АД.

Динамика АД и качества жизни у больных, не имевших автоматического тонометра до включения в исследование, представлена в табл. 6. У этих больных достоверное снижение САД на 2-м визите было достигнуто только в группе «OMRON». Причем на 1-м визите степень снижения как САД (-31,7 мм рт. ст. vs -14,2 мм рт. ст., p=0,08), так и ДАД была больше в группе контроля. Ко 2-му визиту степень снижения САД (p=0,08) и ДАД (p=0,05) больше была уже у пациентов, получивших тонометр.

Качество жизни улучшилось только в группе «OMRON». На 2-м визите баллы по шкале ВАШ в группе «OMRON» были достоверно выше, чем в контрольной (73,6 балла vs 63,1 балла; p<0,05); рис. 3.

Комплаентность на 1-м визите достаточно высока в обеих подгруппах (94,1±12,1% и 94,6±10,9% групп «OMRON» и « Контроль» соответственно). Однако на 2-м визите у больных группы контроля, не имевших автоматического тонометра до включения в исследование, она снизилась до 70,2±33,4%, что считается неудовлетворительным значением. У пациентов, получивших тонометр, она, напротив, возросла до 97,4±2,5%. Таким образом, на 2-м визите разница между группами составила 27,2% (p=0,04) в пользу группы «OMRON» (рис. 4).

Исходно среди пациентов, не имевших тонометра до начала исследования, комплаентных не было. На итоговом визите среди получивших тонометр стало 5 (35,8%) комплаентных больных, в группе контроля – всего 1 (10%).

Обсуждение

Низкая приверженность терапии АГ во многом определяется недостаточной мотивацией больных вследствие малосимптомного или бессимптомного течения этого заболевания, малой информированности больных о его тяжелых осложнениях. Основной задачей нашего исследования было изучение эффективности разных способов повышения приверженности больных лечению в условиях реальной амбулаторной практики г. Москвы. Большинство из них немного старше 60 лет, с умеренным повышением показателей АД, длительным анамнезом АГ, избытком массы тела, отсутствием выраженных проявлений тревоги и депрессии. Только 10% пациентов из группы активного ведения и 16,5% из группы контроля страдали ишемической болезнью сердца (ИБС). Ни у кого из включенных в исследование в анамнезе не было инфаркта миокарда или инсульта. Этим, пока еще «нетяжелым», пациентам свойствен-

Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов, ранее не имевших тонометра

	Группа «OMRON» (n=16)	Группа «Контроль» (n=10)	Достоверность
Возраст, лет	56,3±10,2	59,5±10,1	нд
Мужчин/женщин	5/11	2/8	нд
ИМТ, кг/м²	24,3±6,4	29,4±11,4	нд
МГ, баллы	1,6±1,1	0,25±0,5	нд
Комплаентные больные, %	0	0	
Уровень тревоги, баллы	6,9±4,3	6,3±1,2	нд
Уровень депрессии, баллы	5,5±3,3	3,3±2,1	нд

Таблица 6. Динамика АД и качества жизни у пациентов, ранее не имевших электронного тонометра

	Группы	Исходно	Визит 1, баллы	Δ исх. 1-го визита	*p*1	Визит 2, баллы	Δ исх. 2-го визита	*p*2
САД, мм рт. ст.	«OMRON»	156,7±9,4	138,8±15,5	-14,2±15,9	0,004	129,2±10,9	-19,7±16,0	0,000
	«Контроль»	151,2±7,1	120,0±9,5	-31,7±17,8	0,001	142,5±13,04	-14,6±11,4	0,8
ДАД, мм рт. ст.	«OMRON»	89,9±10,6	84,1±14,4	-5,6±10,0	0,008	80,0±10,4	-9,6±9,7	0,000
	«Контроль»	88,8±6,3	76,3±10,1	-7,5±8,4	0,000	87,5±9,6	-6,6±11,9	0,02
ЧСС, уд/мин	«OMRON»	69,2±5,5	67,3±10,9	-2,1±10,6	0,2	68,1±5,6	-1,9±6,5	0,2
	«Контроль»	71,2±11,6	68,8±8,5	-2,8±8,9	0,6	71,3±8,4	0,2±68,7	0,9
ВАШ, баллы	«OMRON»	64,8±17,8				73,6±13,7	8,2±13,8	0,01
	«Контроль»	60,7±15,4				62,1±19,4	1,0±15,4	0,7

Рис. 3. Качество жизни (в баллах по ВАШ) у больных, не имевших автоматического тонометра до начала исследования.

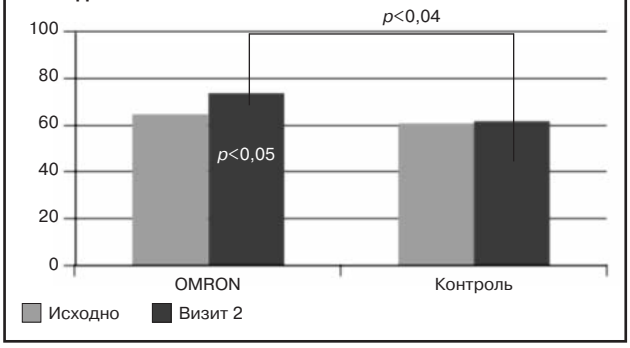
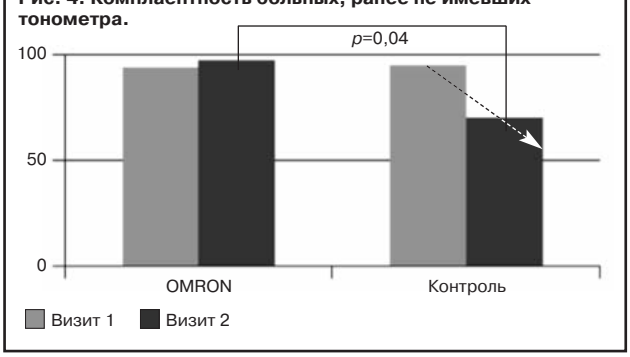


Рис. 4. Комплаентность больных, ранее не имевших тонометра.



на низкая приверженность лечению. Только 1/3 из них лечились регулярно, 63,3% принимали препараты курсами. Доля приверженных терапии больных (имеющих 4 балла по результатам теста МГ) составляла всего 10%.

В ходе исследования мы использовали разные методы повышения приверженности терапии. Во-первых, это выдача препарата лозартан. Как известно, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) занимают в настоящее время первое место по продолжительности удержания на терапии среди гипотензивных средств. Лидирующая позиция этих препаратов связана не столько с высокой эффективностью, сколько с благоприятным спектром побочных эффектов, сопоставимым с побочными эффектами плацебо, и простотой приема [4, 5].

Всем больным выдавались письменные рекомендации по модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и правилам измерения АД в домашних условиях, а также специальные формы для ведения дневника самоконтроля. На последующих визитах дневники проверялись лечащим врачом. Такое интенсивное воздействие объясняет достоверный прирост баллов по тесту МГ от 1,25 до 2,5, увеличение доли комплаентных больных с 11 до 38% (p=0,02) и удовлетворительный (свыше 80%) уровень комплаентности в группе контроля. Удовлетворительная комплаентность, в свою очередь, обусловливает эффективность гипотензивной терапии в этой группе.

Единственным дополнительным воздействием в группе активного ведения стала выдача тонометра OMRON. Тонометры этого производителя были выбраны, так как каждая модель OMRON имеет клинически апробированный алгоритм измерения АД по международным протоколам. В них заложены интеллектуальные алгоритмы, одним из компонентов которых является автоматическое определение оптимального уровня компрессии уже в ходе первого измерения – это повышает точность показателей и исключает чрезмерное пережатие сосудов плеча, что делает измерение АД более комфортным для пациента.

Наличие домашнего тонометра, по данным отечественных [3] и зарубежных исследований [6, 7], определяет более высокую приверженность лекарственной терапии. Регулярный самоконтроль АД в домашних условиях значительно повышает приверженность пациентов лечению [8]. Возможность самостоятельно контролировать АД делает больного активным участником процесса лечения и позволяет воочию видеть его результаты. Это делает прием препаратов более осмысленным, отсюда и повышение приверженности. Сам факт покупки тонометра уже свидетельствует об осознании имеющейся проблемы. По нашим данным, выдача тонометра повышала уровень комплаентности, который уже на 2-м визите был достоверно лучше по сравнению с показателями группы контроля. Только в группе «тонометр» отмечалось улучшение качества жизни. Причем динамика качества жизни коррелирует именно с комплаентностью больных, а не с динамикой офисного АД.

Однако достоверной разницы между группами в степени гипотензивного эффекта не наблюдалось. Доля больных, достигших целевого АД, в двух группах также достоверно не отличалась. Правда, здесь необходимо учитывать один нюанс. Оценить этот параметр без дневника самоконтроля довольно затруднительно, дневник же сдали только 1/2 больных, получивших тонометр, и всего 1/3 не получивших его.

Конечно, наличие у больных домашних автоматических тонометров любого качества нарушает чистоту эксперимента. Это заставило нас особо выделить больных, не имевших автоматического тонометра до включения в исследование. Как и ожидалось, в этой когорте гипотензивный эффект отличался в группах «OMRON» и «Контроль». На 1-м визите он был даже более выраженным в группе контроля. На этом этапе в двух группах комплаентность составляла 94%. Ко 2-му визиту в группе «OMRON» она оставалась на прежнем уровне, тогда как в группе контроля показатель упал до 70%. Соответственно, и гипотензивный эффект в группе «OMRON» сохранялся и даже усиливался, тогда как в группе контроля сходил на нет. Таким образом, у этой категории больных выдача тонометра повышала не только приверженность терапии, но и ее эффективность. Отсутствие же домашнего тонометра или недостаточно удобная в обращении его модель (механический, анероидный тонометр) фактически сводили на нет все наши усилия по лечению АД уже через 9 нед отсутствия активного врачебного контроля.

Выводы

1. Наличие автоматического тонометра повышает приверженность терапии больных АГ.
2. Факт выдачи автоматического тонометра ассоциируется с повышением качества жизни больных АГ.
3. У больных, не имевших до начала исследования автоматического тонометра, его выдача повышает эффективность гипотензивной терапии.

Литература

1. Тимофеева Т.Н., Деев АД., Шальнова СА. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 г. и ее динамике с 2003 по 2008 г. по трем проведенным мониторингам. http://www.gnicpm.ru 31.10.12.

2. Adherence to long-term therapy, evidence of action, World Health Organization 2003. www.who.int31.10.12

3. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова МД. и др. Эффективность фелодипина и приверженность к терапии больных артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. Фарматека. 2011; 5: 96–102.

4. Mancia G, Seravalle G, Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. Am J Hypertens 2003; 16 (12): 1066–73.

5. Wogen J, Kreilick CA, Livornese RC. Patient adherence with amlodipine, lisinopril or valsartan therapy in a usual-care setting. J Manag Care Pharm 2003; 9 (5): 424–9.

6. Haynes BR, Sackett DL, Gibson ES et al. Improvement of medical compliance in uncontrolled hypertension. Lancet 1976; i: 1265–8.

7. Vrijens B, Goethebeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments. Controlled clinical trials 1997; 18: 187–203.

8. Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Зелвеян ПА., Рогоза А.Н. Самоконтроль артериального давления в домашних условиях – метод повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертонией. Терапевт. арх. 2004; 76 (4): 90–4.

— * —

Стрессиндуцированная артериальная гипертония – клинические особенности и возможности лечения

Л.Г.Ратова, И.Е.Чазова
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме
Целью *исследования явилось изучение особенностей показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), частоты выявления поражения органов-мишеней у пациентов со стрессиндуцированной артериальной гипертонией (АГ) и возможности коррекции АД на фоне применения флуоксетина.*
Материалы и методы. *В исследование включены 23 пациента со стрессиндуцированной АГ, диагноз которой подтвержден на основании СМАД в рабочий день (44% мужчин и 56% женщин), в возрасте 38,9±5 лет, индекс массы тела 28,2±4,0 кг/м². Регулярно антигипертензивные препараты не принимал ни один пациент. Исходно клиническое АД у пациентов составило 144,6±5,5/91,7±6,4 (136–156/80–100) мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70,2±10,4 (50–88) уд/мин. Всем пациентам были даны рекомендации по коррекции образа жизни, а 20 больных начали прием флуоксетина разных производителей.*
Результаты. *У 26,1% пациентов, включенных в исследование, выявили 1–2 фактора риска, у 73,9% – 3 и более. Поражение органов-мишеней выявлено у 65% больных – атеросклеротические бляшки или увеличение толщины комплекса интима–медиа более 0,9 мм в брахиоцефальных артериях у 56,5%, гипертрофия миокарда левого желудочка на эхокардиограмме у 21,7% пациентов. Ассоциированные клинические состояния отсутствовали. При проведении СМАД величина АД в рабочее время была достоверно выше, чем в свободное время (ΔАД 14,7±5,3/10,9±4,3 мм рт. ст., p<0,001). В ночные часы величина АД находилась в пределах нормальных значений. Через 3 мес лечения флуоксетином в дозе 10–20 мг/сут у 20 пациентов наблюдалось достоверное снижение клинического АД на 15,2±7,7/11,0±7,8 мм рт. ст. (p<0,001) без динамики ЧСС. По данным СМАД также наблюдалось достоверное снижение АД как в дневные, так и в ночные часы по сравнению с исходными показателями, однако максимальное уменьшение АД наблюдалось в рабочее время. Переносимость лечения была хорошей.*
Заключение. *Стрессиндуцированная АГ характеризуется значительным повышением АД в рабочее время по сравнению со свободным временем и ночными часами и часто сопровождается развитием поражения органов-мишеней. Назначение флуоксетина способствует снижению АД, однако не устраняет тахикардию, которая часто встречается у таких пациентов в рабочее время.*
Ключевые слова: *стрессиндуцированная артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, поражение органов-мишеней.*

Stress-induced arterial hypertension – clinical features and treatment options
L.G.Ratova, I.E.Chazova

Summary
Aim: *to evaluate the characteristics of 24-h blood pressure (BP) profile, prevalence of target organ damage in patients (pts) with stress-induced arterial hypertension (AH) and efficacy of the fluoxetine therapy.*
Materials and methods. *The study included 23 pts with stress-induced AH, which diagnosis is confirmed on the ambulatory blood pressure monitoring in the working day (44% males and 56% females, mean age 38,9±5 years, body mass index 28,2±4,0 kg/m²). The regular antihypertensive therapies were not accepted by any patient. Initially clinical BP (BP clin.) level was 144,6±5,5/91,7±6,4 (136–156/80–100) mm Hg, heart rate (HR) 70,2±10,4 (50–88) bpm. All patients were given recommendations of lifestyle modification, and 20 patients started taking fluoxetin.*
Results. *The 26,1% of pts have 1–2 risk factors (RF) and 73,9% have three or more RF. Target organ damage was found in 65% of pts. The presence of established cardiovascular disease were absent. BP during working hours was significantly higher than in the free time (ΔBP 14,7±5,3/10,9±4,3 mm Hg, p<0,001). At night, the BP level was normal. After 3 months of fluoxetin 10–20 mg/day treatment BP clin. was reduced by -15,2±7,7/11,0±7,8 mm Hg (p<0,001). HR was not significantly changed. According to 24-h BP, daytime and nighttime BP significantly decreased too, but maximum BP reduction was in the work hours. The fluoxetin therapy was well tolerated.*
Conclusion. *Stress-induced AH is characterized by a significant increase blood pressure in work hours compared with free time and night hours, and often accompanied by the target organ damage. The treatment of Fluoxetin reduces blood pressure, but doesn't reduce tachycardia, which is common in these patients during office hours.*
Key words: *stress-induced arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, target organ damage.*

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

Артериальная гипертония (АГ) в работах F.Alexander в 1950-е годы, а затем и другими авторами рассматривалась как типичное психосоматическое заболевание [1]. Повышение артериального давления (АД) расценивалось как проявление длительного состояния эмоциональной напряженности и потенциальной готовности к действию, которое невозможно реализовать. Продолжительное наблюдение показало, что подавление агрессии и других эмоциональных реакций приводит к повышению АД [2–4], представляя собой результат перехода психологического конфликта к соматическому заболеванию [5]. В настоящее время выделяют вторичную АГ, частота встречаемости которой не превышает 3–5% и которая может быть устранена лечением заболевания, вызвавшего повышение АД, и эссенциальную, или первичную АГ (гипертоническая болезнь). Одна из нерешенных проблем эссенциальной АГ заключается в отсутствии единых патогенетических механизмов ее формирования, и сейчас общепризнан «мозаичный» (многофакторный) генез эссенциальной АГ. По мнению некоторых ученых, АГ – это заболевание, характеризующееся скорее количественными, а не качественными изменениями состояния здорового человека [6]. Это может отличать эссенциальную АГ от вторичных форм, в основе которых лежат органические изменения в почечных артериях, почках, надпочечниках и других органах. Поэтому до настоящего времени психосоматическая теория возникновения и развития АГ не может быть отвергнута. Частичным подтверждением этой теории служит стрессиндуцированная АГ, или АГ на рабочем месте, при которой повышение АД возникает только в рабочее время и в период стрессовых ситуаций, по крайней мере на ранних стадиях заболевания. Поэтому стрессиндуцированная АГ чаще развивается у лиц, к которым на работе предъявляются высокие требования и при этом они чаще всего не имеют права принимать решения. К таким профессиям относится работа медицинских сестер, рабочих на конвейере, обслуживающего персонала, мастера на производстве, управляющих среднего звена [7]. К стрессиндуцированной АГ также можно отнести и «гипертонию белого халата».

Диагностика стрессиндуцированной АГ проводится с помощью суточного мониторирования АД (СМАД). Допускаются два варианта проведения СМАД. В первом случае СМАД проводится дважды – в рабочий и в выходной

Таблица 1. Биохимические показатели у пациентов со стрессиндуцированной АГ (n=23)

Показатель	
Калий, ммоль/л	4,6±0,4
Натрий, ммоль/л	144,8±3,9
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±1,3
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,8
Креатинин, мкмоль/л	81,0±15,6
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	296,2±72,6
Скорость клубочковой фильтрации по MDRD-формуле, мл/мин/1,73м^2	86,5±20,9
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Гаулта, мл/мин	119,6±30,9

Таблица 2. Показатели суточного профиля АД у пациентов со стрессиндуцированной АГ (n=23)

Показатель			Δ между величиной АД в рабочее и свободное время	*p*
24 ч	САД, мм рт. ст.	136,7±6,7		
	ДАД, мм рт. ст.	86,5±7,8		
	ЧСС, уд/мин	63,0±13,3		
День	САД, мм рт. ст.	142,5±6,5		
	ДАД, мм рт. ст.	91,5±8,2		
	ЧСС, уд/мин	65,6±14,5		
Ночь	САД, мм рт. ст.	122,6±10,3		
	ДАД, мм рт. ст.	74,4±8,7		
	ЧСС, уд/мин	56,6±11,2		
День, рабочее время (09–19 ч)	САД, мм рт. ст.	147,7±7,1		
	ДАД, мм рт. ст.	95,4±8,0		
	ЧСС, уд/мин	68,1±15,3		
День, свободное время (07–08 и 20–23 ч)	САД, мм рт. ст.	133,0±6,9	-14,7±5,3	<0,001
	ДАД, мм рт. ст.	84,5±9,1	-10,9±4,3	<0,001
	ЧСС, уд/мин	61,0±13,6	-7,1±4,5	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 3. Динамика показателей суточного профиля АД при лечении флуоксетином у пациентов со стрессиндуцированной АГ (n=20)

Показатель		Исходно	Через 3 мес	Δ	*p*
24 ч	САД, мм рт. ст.	136,0±6,9	122,2±6,3	-13,8±9,3	0,001
	ДАД, мм рт. ст.	85,5±7,6	75,7±6,8	-9,8±8,5	0,001
	ЧСС, уд/мин	62,2±12,8	63,5±14,7	1,3±12,7	нд
День	САД, мм рт. ст.	141,7±6,6	128,7±7,3	-13,0±10,2	0,0001
	ДАД, мм рт. ст.	90,2±7,6	79,5±7,6	-10,7±9,7	0,001
	ЧСС, уд/мин	64,9±13,6	66,4±16,6	1,5±14,0	нд
Ночь	САД, мм рт. ст.	122,4±10,7	111,4±8,1	-11,0±13,3	0,001
	ДАД, мм рт. ст.	74,0±9,2	66,2±6,8	-7,8±9,8	0,005
	ЧСС, уд/мин	55,7±11,5	56,3±10,6	0,6±10,9	нд
День, рабочее время (09–19 ч)	САД, мм рт. ст.	146,9±7,2	130,3±8,4	-16,6±10,3	0,0001
	ДАД, мм рт. ст.	94,2±7,6	82,4±8,0	-11,8±10,2	0,0003
	ЧСС, уд/мин	67,3±14,1	68,5±16,8	1,2±14,2	нд
День, свободное время (07–08 и 20–23 ч)	САД, мм рт. ст.	132,0±6,8	121,3±5,8	-10,7±9,8	0,0001
	ДАД, мм рт. ст.	82,9±8,3	74,4±8,0	-8,5±9,6	0,003
	ЧСС, уд/мин	60,4±13,2	62,5±16,5	2,1±14,4	нд
Δ в рабочее и свободное время	САД, мм рт. ст.	-15,0±5,4*	-9,0±5,8*	6,0±4,9	0,001
	ДАД, мм рт. ст.	-11,3±4,0*	-8,0±5,2*	3,3±6,0	0,01
	ЧСС, уд/мин	-6,9±4,4*	-6,0±4,1*	0,9±5,7	нд

*p<0,001 между АД днем в рабочее и свободное время.

дни, при этом среднесуточное значение АД должно быть выше 135/85 мм рт. ст., показатели в рабочий день должны превышать значения выходного дня на 6/3 и более мм рт. ст. Возможно проведение СМАД только в рабочий день, при этом среднесуточное значение АД также должно быть выше 135/85 мм рт. ст., а различия между средними значениями АД, полученными в рабочее и свободное время, должны быть не менее 7/5 мм рт. ст. [8].

Целью исследования явилось изучение особенностей показателей СМАД, частоты выявления поражения органов-мишеней у пациентов со стрессиндуцированной АГ и возможности коррекции АД на фоне применения флуоксетина.

Материалы и методы

Продолжительность исследования составила 3 мес для каждого больного. В исследование включались амбулаторные пациенты со стрессидуцированной АГ в возрасте 18–60 лет, не принимающие антигипертензивные препараты, с индексом массы тела (ИМТ) менее 40 кг/м². Критериями исключения являлись:

- повышенная чувствительность;
- аллергические реакции или нежелательные явления, возникавшие на фоне приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина;
- участие пациента в другом исследовании;
- хроническая сердечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование;
- вторичная АГ;
- почечная недостаточность (креатинин выше 160 мкмоль/л, гиперкалиемия);
- печеночная недостаточность: превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более;
- сахарный диабет типа 1;
- декомпенсация сахарного диабета типа 2 на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов;
- любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии;
- заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз или гипотиреоз);
- неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста;
- беременность и период лактации;
- алкоголизм и наркомания;
- онкологические заболевания в анамнезе.

В исследование были включены 23 пациента со стресс-индуцированной АГ, диагноз которой подтвержден на основании СМАД в рабочий день (44% мужчин и 56% женщин), в возрасте 38,9±5 (27–48) лет, ИМТ 28,2±4,0 кг/м². Повышение АД у этих пациентов выявлялось в течение 4±3 (0–12) лет. Регулярно антигипертензивные препараты не принимал ни один пациент. На момент включения в исследование клиническое АД составило 144,6±5,5/91,7±6,4 (136–156/80–100) мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70,2±10,4 (50–88) уд/мин.

У всех пациентов исходно собирали анамнез, проводили физикальное обследование, измеряли АД и ЧСС, СМАД в рабочий день, эхокардиограмму (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, электрокардиограмму, лабораторные исследования, оценивали состояние функции почек. Всем пациентам давались немедикаментозные рекомендации по коррекции образа жизни. 20 пациентов принимали антидепрессант флуоксетин разных производителей в дозе 10–20 мг/сут в течение 3 мес. Всем пациентам, независимо от приема препарата, через 3 мес повторно проводили физикальное обследование, измеряли АД и ЧСС, выполняли СМАД в рабочий день. При оценке результатов СМАД отдельно оценивалась средняя величина АД в течение суток, дневных и ночных часов, а также в рабочее (с 09 до 19 ч дня) и в свободное от работы время (07–08 ч утра и 20–23 ч вечером).

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ SAS (Статистическая Система Анализа, Версия 6.12), предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При проведении анализа исходных данных и оценки динамики показателей на фоне лечения использовались парный и непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Результаты представлены в виде M±std.

Результаты

У большинства пациентов, включенных в исследование, выявлялись факторы риска: дислипидемия у 60,9%, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний у 87%, повышение глюкозы плазмы натощак у 26,1%, абдоминальное ожирение у 56,5% и курение у 47,8%. Средняя длительность курения составила 19,5±7,7 года по 1 пачке в день (индекс курящего человека – 19,3±12,2 пачко-лет). 1–2 фактора риска было у 26,1%, 3 и более имели 73,9% пациентов. Поражение органов-мишеней (ПОМ) было выявлено у 65% больных, чаще всего встречались атеросклеротические бляшки или увеличение толщины комплекса интима–медиа свыше 0,9 мм в брахиоцефальных артериях – у 56,5%, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ выявлена у 21,7% пациентов; снижение скорости клубочковой фильтрации по MDRD-формуле менее 60 мл/мин/1,73м² или клиренса креатинина менее 60 мл/мин по формуле Кокрофта–Гаулта не наблюдалось ни у одного пациента. Осложнения АГ и ассоциированные клинические состояния также отсутствовали. Сопутствующие заболевания имелись у 20 (87%) пациентов: остеохондроз у 35%, заболевания желудочно-кишечного тракта также у 35%, обструктивные заболевания легких у 18%, прочие болезни – у 26% пациентов. У 4 женщин было длительное нарушение менструального цикла.

При первичном обследовании клиническое АД составило 144,6±5,5/91,7±6,4 (136–156/80–100) мм рт. ст., ЧСС – 70,2±10,4 (50–88) уд/мин. По данным ЭхоКГ индекс массы миокарда ЛЖ составил 107,6±18,4 г/м², относительная толщина стенок ЛЖ – 0,43±0,04. Нормальная геометрия ЛЖ была у 48% пациентов, концентрическое ремоделирование – у 30,3% и гипертрофия ЛЖ – у 21,7% пациентов со стрессиндуцированной АГ. Результаты биохимического анализа крови представлены в табл. 1. При проведении СМАД величина АД в рабочее время была достоверно выше, чем в свободное время (14,7±5,3/10,9±4,3 мм рт. ст, $p<0,001$), ЧСС в рабочие часы также была достоверно больше (табл. 2). В ночные часы величина АД находилась в пределах нормальных значений (см. табл. 2).

Всем пациентам были даны рекомендации по коррекции образа жизни, а 20 больным начали прием флуоксетина разных производителей. На фоне приема флуоксетина в дозе 10–20 мг/сут у 20 пациентов наблюдалось достоверное снижение клинического АД с 143,9±5,5/90,8±6,3 до 128,7±7,7/79,8±5,6 мм рт. ст. (ΔАД -15,2±7,7/11,0±7,8 мм рт. ст., $p<0,001$) без динамики ЧСС (-0,3±4,9 уд/мин, p=нд – недостоверно). По данным СМАД также наблюдалось достоверное снижение АД как в дневные, так и в ночные часы по сравнению с исходными показателями, однако максимальное его уменьшение наблюдалось в рабочее время (табл. 3). Переносимость лечения флуоксетином была хорошей. Побочные явления терапии наблюдались у 2 пациентов, носили преходящий характер и не требовали отмены лечения. У пациентов, отказавшихся от приема флуоксетина, несмотря на рекомендованные немедикаментозные методы лечения, АД через 3 мес достоверно не изменилось. Необходимо отметить, что большинство больных отличались плохой приверженностью выполнению немедикаментозных рекомендаций.

Обсуждение

Основной вопрос, связанный с феноменом стрессиндуцированной АГ, – это ее влияние на риск сердечно-со-

судистых осложнений (ССО) и смерти от них. В настоящее время отсутствуют рекомендации по стратификации сердечно-сосудистого риска и методам лечения у пациентов со стрессиндуцированной АГ. Однако доказано, что повышение АД в рабочее время и во время стресса существенно повышает сердечно-сосудистый риск. В проспективном исследовании Whitehall с участием более 10 тыс. управленческих работников ограничение свободы в принятии решений во время работы приводило к увеличению риска развития ИБС, независимо от пола. Причем частота развития ИБС возрастала по мере ограничения возможностей в принятии решений и была максимальной у служащих нижнего и среднего звена [9]. Увеличение сердечно-сосудистого риска при стрессиндуцированной АГ во многом связано с развитием ПОМ, а величина АД во время работы четко коррелирует с частотой их развития. По данным T.Pickering, наличие стрессиндуцированной АГ на рабочем месте тесно ассоциируется с ПОМ, в частности с толщиной миокарда ЛЖ и повышением риска развития ИБС [10]. У наших пациентов ПОМ выявлялось в 65% случаев, и наиболее часто встречались атеросклеротические изменения в брахиоцефальных артериях. Это факт подтверждается данными финских исследователей, установивших, что лица с повышением АД во время работы отличались наиболее выраженной тенденцией к развитию атеросклеротических изменений сонных артерий [11]. Еще одним негативным последствием стрессиндуцированной АГ является более частое развитие ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета [12–14]. В нашем исследовании более 50% пациентов имели абдоминальное ожирение, повышенный уровень холестерина был у 60,9%, глюкозы – у 26,1%, метаболический синдром был диагностирован у 52% больных. У пациентов наблюдалась значительная разница в величине АД во время работы и вне ее, что позволило диагностировать стрессиндуцированную АГ. В ночное время АД находилось в пределах нормальных значений, однако даже повышение его в дневные часы привело к развитию ПОМ у лиц молодого и среднего возраста и существенно увеличило риск развития ССО. Также необходимо отметить, что в рабочее время у наших пациентов не только повышалось АД, но и существенно увеличивалась ЧСС, что является свидетельством нарушения автономной регуляции кровообращения [15, 16].

По данным Фремингемского исследования, тахикардия способствует развитию инсулинорезистентности [15], прогрессированию атеросклероза и увеличению частоты ССО и смерти от них [17]. Поэтому пациентам со стрессиндуцированной АГ и тахикардией показано назначение β-адреноблокаторов. В нашем исследовании эти препараты не назначались, и применение хотя бы флуоксетина привело к снижению АД за счет уменьшения депрессии и тревоги, связанной со стрессом, ЧСС у пациентов практически не изменилась. У пациентов со стрессиндуцированной АГ неблагоприятное влияние внешних факторов на рабочем месте существенно усугубляется развитием депрессии и формированием характерных для такого образа жизни вредных привычек [18]. Наши пациенты не были исключением, почти 1/2 из них курили, и не было ни одного пациента, который бы отказался от курения.

Заключение

Стрессиндуцированная АГ характеризуется значительным повышением АД в рабочее время по сравнению со свободным временем и ночными часами. Повышение АД в рабочее время часто сопровождается развитием ПОМ, что, несомненно, способствует увеличению риска развития ССО и смерти от них. Назначение флуоксетина способствует снижению АД, однако не устраняет тахикардию, которая часто встречается у таких пациентов в рабочее время.

Литература

1. Alexander F. Psychosomatic Medicine New York 1950.
2. McClelland DC. Inhibited power motivation and high blood pressure in men. J of Abnormal Psychology 1979; 88 (2): 182–90.
3. Bastiaans Y. The role of aggression in the genesis of psychosomatic disease. J Psychosom Res 1969; 13: 307–14.
4. Wolff HH. The role of aggression in the psychopathology of Illness. J Psychosom Res 1969; 13 (3): 315–20.
5. Koch C. Empirisch-Statistische uberpriifung einiger klinischer hypothesen zur diffe-renzierung von psychosomatisch erkrankten und neurotisch-depressiven patienten einerseits und psychosomatisch erkrankten und neurotisch depressiven patienten im vergleich zu einer ausgesuchten kontrollstichprobe andererseits. Dyn Psychiat 1980; 13: 332–46.
6. Pickering GW. High Blood Pressure, London 1955.
7. Karasek RA. Job demands, job decision latitude, and mental strain: Implications for job redesign. Admin Sci Q 1979; 24: 285–307.
8. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA et al. A longitudinal study of job strain and ambulatory blood pressure: results from a three-year follow-up. Psychosom Med 1998; 60 (6): 697–706.
9. Nabi H, Kivimaki M, De Vogli R et al. Positive and negative affect and risk of coronary heart disease: Whitehall II prospective cohort study. BMJ 2008; 337 (7660): 32–6.
10. Pickering TG. Psychosocial stress and blood pressure. In Hypertension Primer AHA 2000.
11. Остроумова ОД., Гусева Т.Ф. Гипертония на рабочем месте (Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение). РМЖ. 2002; 4: 196–9.
12. Kouvonen A, Stafford M, De Vogli R et al. Negative aspects of close relationships as a predictor of increased body mass index and waist circumference: the Whitehall II study. Am J Public Health 2011; 101 (8): 1474–80.
13. Heraclides AM, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. Work stress, obesity and the risk of type 2 diabetes: gender-specific bidirectional effect in the Whitehall II study. Obesity (Silver Spring) 2012; 20 (2): 428–33.
14. Takaki J, Minoura A, Irimajiri H et al. Interactive effects of job stress and body mass index on over-eating. J Occup Health 2010; 52 (1): 66–73.
15. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P et al. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities. A study with mixture analysis in three populations. Hypertension 1997; 30: 1267–73.
16. Julius S, Li Y, Brant D et al. Neurogenic pressor episodes fail to cause hypertension, but do induce cardiac hypertrophy. Hypertension 1989; 13: 422–9.
17. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RSJr et al. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489–94.
18. Pickering TG. Mental stress as a casual factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. Current Hypertension Reports 2001; 3: 249–54.

— * —

Использование препарата илопрост для проведения острых фармакологических проб у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Е.А.Белятко, Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова
Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Резюме
Цель исследования: *в нашем исследовании илопрост (Вентавис) был использован в качестве препарата для проведения острых фармакологических проб у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).*
Материалы и методы. *В исследование были включены 7 пациентов с ЛАГ, из них 5 женщин, средний возраст которых составил 32±12,0 года. Всем пациентам было проведено зондирование правых отделов сердца, в рамках которого проводились острые фармакологические пробы с использованием как оксида азота, так и илопроста. Помимо этого были проанализированы динамические показатели внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Оценивались такие параметры, как толщина стенки интима–медиа, индекс пульсации, наружный и внутренний диаметр сосуда, площадь сосудистой стенки.*
Результаты. *По сравнению с действием оксида азота на фоне использования илопроста отмечались более выраженные изменения гемодинамических показателей: степень снижения среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления составила 17,2±5 против 25,37±9 мм рт. ст. и 251,4±120 против 276±129 дин×с×см$^{-5}$ соответственно ($p<0,05$). Кроме того, гипотензивный эффект после ингаляции илопроста развивался быстрее. Более высокая эффективность илопроста при выполнении острых проб была также подтверждена данными ВСУЗИ: толщина комплекса интима–медиа составила 1,18±0,07 мм после ведения оксида азота и 1,01±1,12 мм после ингаляции илопроста ($p<0,05$); индекс пульсации составил 25±21,4 после использования оксида азота и 45,7±38 после ведения илопроста ($p<0,05$).*
Заключение. *Наше исследование дает основание предполагать, что илопрост имеет преимущества не только как препарат для длительной патогенетической терапии, но и как вазодилататор для проведения острых фармакологических проб.*
Ключевые слова: *легочная артериальная гипертензия, острые фармакологические пробы, илопрост (Вентавис), внутрисосудистое ультразвуковое исследование.*

Iloprost for acute tests in patients with pulmonary arterial hypertension
E.A.Belyatko, N.M.Danilov, Y.G.Matchin, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova

Summary
Objective: *in our study, iloprost was used as a drug for acute tests in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).*
Design and Method. *We included 7 pts with pulmonary arterial hypertension (PAH): 5 females and 2 males, average age 32,0±12,0 years. All patients underwent right heart catheterization including acute tests with both nitric oxide and Iloprost. In addition to hemodynamic changes the intravascular ultrasound (IVUS) parameters were analyzed. We used parameters such as: intima-media thickness, the pulsatility index (PI), the outer and inner diameter of the vessel, the area of the vascular wall.*
Results. *Compared with the action of nitric oxide, the degree of reduction of medium pulmonary arterial pressure (mPAP) after Iloprost was 17,2±5 and 25,37±9 mm Hg respectively, and pulmonary vascular resistance (PVR) 251,4±120 and 276±129 dynes×c×cm^{-5} respectively ($p<0,05$). In addition, the hypotensive effect of inhaled iloprost developed rapidly. More pronounced response to Iloprost was also confirmed by the data of IVUS: intima–media thickness decreased to 1,18±0,07 mm after leading NO and to 1,01±1,12 mm after iloprost inhalation ($p<0,05$), and the PI was 25±21,4 after using NO and 45,7±38 after iloprost ($p<0,05$).*
Conclusions: *our research suggests that iloprost has advantages, not only as a drug for a long pathogenesis therapy, but as a vasodilator for acute pharmacological tests.*
Key words: *pulmonary arterial hypertension, acute pharmacological tests, Iloprost, IVUS.*

Сведения об авторах
Белятко Елена Александровна – аспирант отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Матчин Юрий Георгиевич – д-р мед. наук, рук. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения при КПО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Мартынюк Тамила Витальевна – канд. мед. наук, ведущий науч. сотр. 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 ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, рук. отд. системных гипертензий

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является комплексной проблемой, которая характеризуется стойким повышением давления в легочной артерии (ДЛА), формирующимся на фоне поражения прекапиллярной части легочного сосудистого русла. Отсутствие патогенетической терапии в конечном счете приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти. В соответствии с международными принципами и рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с ЛАГ использование острых фармакологических проб необходимо для выбора тактики медикаментозного лечения. Для проведения острых проб рекомендовано использовать следующие препараты: ингаляционный оксид азота (NO), внутривенный эпопростенол или аденозин [1, 2]. Наиболее часто используемым на территории Российской Федерации является NO, по причине его доступности и выраженного вазодилатирующего эффекта.

Илопрост – химическая структура и механизм действия

Одним из основных компонентов патогенетической терапии при ЛАГ на сегодняшний день является илопрост (Вентавис, Байер, Германия) – первый доступный простаноид в ингаляционной форме. Это синтетическая, химически стабильная субстанция с высокой аффинностью к рецепторам простациклина (ПЦ). В структуре илопроста, в отличие от эндогенного ПЦ, имеются метильная группа в С16 и атом углерода в С18 и С19, соединенные тройной связью. С изменением структуры ПЦ связан более длительный период полувыведения илопроста. Несмотря на эти различия в молекулярной структуре, илопрост имеет аналогичный эндогенному ПЦ

фармакологический профиль и позитивные характеристики активности, такие как потенцирование подавления агрегации тромбоцитов и повышенная физико-химическая стабильность in vivo [3, 4]. Одним из объяснений преимущественного воздействия илопроста на легочные сосуды считается возможное альвеолярное отложение активной субстанции и более высокая локальная концентрация илопроста в прекапиллярных сфинктерах гладкомышечных клеток и интерстиции до их распределения в системном кровотоке [3, 5]. Период полувыведения препарата составляет 20–30 мин. Существуют клинические исследования, доказавшие, что ингаляционный илопрост является более мощным вазодилататором при его сравнении с NO [3, 6, 7]. В последние годы ингаляционный илопрост используется в большинстве научных центров по изучению ЛАГ [8].

Основные клинические исследования по изучению эффективности ингаляционного илопроста (Вентавис) в терапии ЛАГ и в качестве вазодилататора при острых фармакологических пробах

Наиболее известными исследованиями, показавшими эффективность и установившими прочную доказательную базу для длительного использования ингаляционного илопроста, стали: AIR, AIR-2 и STEP. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR (Aerosolized Iloprost Randomized) первичной конечной точкой являлся прирост пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы более чем на 10% от исходных значений, улучшение функционального класса (ФК) по NYHA, уменьшение одышки по шкале Mahler, а также улучшение качества жизни, связанное со здоровьем по шкале EuroQol. По результатам исследования были показаны эффективность и хорошая переносимость ингаляционного илопроста у 203 пациентов в течение 12 нед применения [9].

Исследованием, в котором оценивался более долговременный эффект в течение 24 мес, стало открытое многоцентровое исследование AIR-2, согласно которому спустя 2 года длительная терапия ингаляционным илопростом привела к значительному улучшению клинической картины у больных: были отмечены прирост пройденного расстояния по данным теста 6-минутной ходьбы, уменьшение одышки, улучшение параметров легочной гемодинамики и повышение качества жизни [10].

В исследовании STEP сравнивалась комбинированная терапия илопростом и бозентаном с монотерапией бозентаном у 67 пациентов с ЛАГ в течение 12 нед. Было продемонстрировано значительное улучшение физической активности у пациентов на комбинированной терапии, достоверное улучшение ФК по NYHA (снижение ФК до I класса у 34% больных при приеме илопроста по сравнению с 6% в группе контроля) и увеличение времени до наступления клинического ухудшения [11]. Все названные исследования хорошо зарекомендовали данный препарат для использования в лечении пациентов с ЛАГ.

Острая фармакологическая проба может быть проведена только с использованием препарата короткого действия, безопасного и простого в применении, – таким препаратом является илопрост. По данным исследования M.Hoeper [7, 12], аэрозольный илопрост при проведении острых проб, как и NO, вызывал изменение параметров легочной гемодинамики: снижение ДЛА, легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и увеличение сердечного выброса (СВ). По сравнению с ингаляционным NO аэрозольный илопрост показал достоверно большую эффективность в снижении среднего ДЛА (8,3±7,5 против 4,3±8,8 мм рт. ст., $p<0{,}001$) и ЛСС (447±340 против 183±305 дин×с×см$^{-5}$, $p<0{,}001$). Кроме того, аэрозольный илопрост вызывал значительно большее увеличение СВ по сравнению с NO (0,7±0,6 л/мин против 0,3±0,4 л/мин, $p<0{,}001$) и достоверное увеличение насыщения смешанной венозной крови кислородом. Таким образом, исследование показало, что илопрост, возможно, является наиболее мощным и безопасным ингаляционным вазодилататором для использования во время проведения острых фармакологических проб.

В нашем исследовании помимо анализа изменений гемодинамических параметров на фоне острой пробы мы оценивали и изменения функциональных показателей, полученных при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), зарекомендовавшего себя в качестве надежного метода для определения морфологии легочной сосудистой стенки (in vivo) и функциональных особенностей легочной артерии [13–16]. При помощи ВСУЗИ в динамике оцениваются такие параметры, как толщина комплекса интима–медиа, площадь просвета сосуда, наружный и внутренний диаметр сосуда и индекс пульсации.

Материалы и методы

В исследование были включены 7 пациентов с ЛАГ, из них – 5 женщин, средний возраст которых составил 32±12,0 года, среднее ДЛА составило 49,67±16,2 мм рт. ст., ЛСС – 799±122,3 дин×с×см$^{-5}$, давление заклинивания легочной артерии – 4,0±2. Всем пациентам было проведено зондирование правых отделов сердца, в рамках которого проводились острые фармакологические пробы с использованием как NO, так и илопроста (Вентавис). Результаты оценивались на основании достигнутого снижения среднего ДЛА. Положительной пробой, согласно рекомендациям, считалось снижение среднего ДЛА не менее чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного уровня среднего ДЛА менее 40 мм рт. ст. и отсутствием снижения СВ [17]. Помимо этого были проанализированы динамические показатели ВСУЗИ. Оценивались такие параметры, как толщина стенки интима–медиа, индекс пульсации, наружный и внутренний диаметр сосуда, площадь сосудистой стенки.

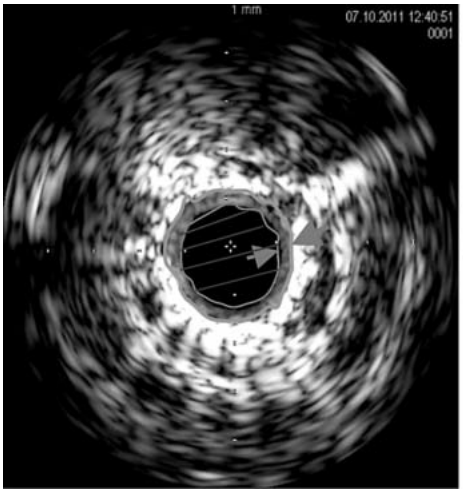
Исследование проводилось на ангиографической системе Philips, время скопии составило 20±7 мин. Гемодинамические параметры измерялись при помощи катетера Swan Ganz 6F методом термодилюции. ВСУЗИ-изображения были получены непрерывным моторизованным датчиком с постоянной скоростью 0,5 мм/с с электронным сканером сектора (Eagle Eye Gold, 20 МГц катетера; Volcano Therapeutics, Inc, США). В каждом случае был проанализирован 1 участок легочной артерии сегментарного уровня протяженностью 2,0±0,5 см. Всем пациентам в качестве вазодилататора последовательно применялись NO и илопрост (Вентавис), пауза между введением препаратов составила 10±2 мин. Время ингаляции NO составило 5 мин с

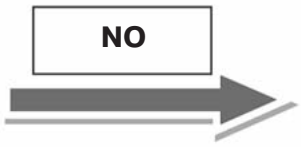
Динамические параметры ВСУЗИ для оценки ответа на фармакологическую пробу

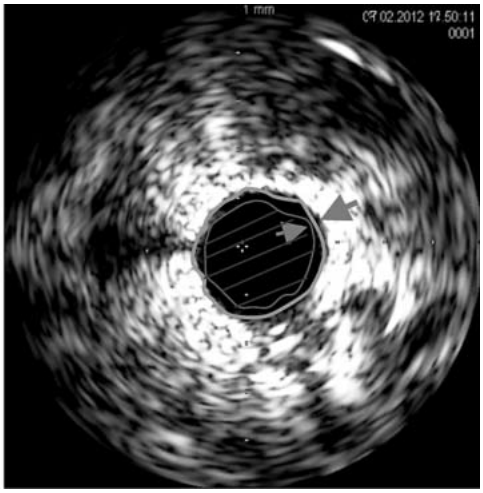
	До пробы	NO	Илопрост (Вентавис)
Толщина комплекса интима–медиа, мм	3,2 мм	1,18 мм	1,01 мм
Индекс пульсации (Pulsatility)	19,5	25±21,4	45,7±38
Площадь просвета сосуда, мм^2	15,3±2,1	17,1±2,9	18,2±3,1
Наружный диаметр сосуда, мм	3,2±1,2	3,45±1,5	3,9±2,2
Внутренний диаметр сосуда, мм	2,2±0,87	2,64±1,02	2,9±1,45

Изменение параметров ВСУЗИ на фоне проведения острой фармакологической пробы.

а. На фоне ингаляции NO.



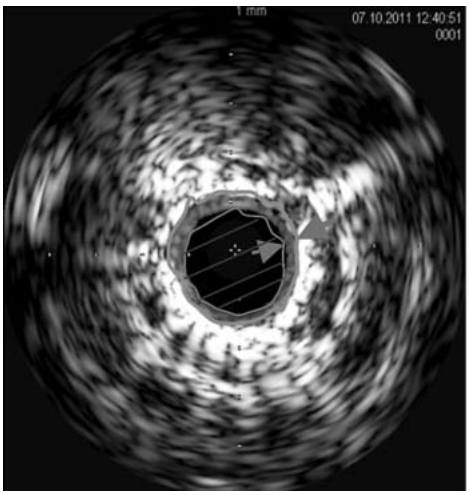


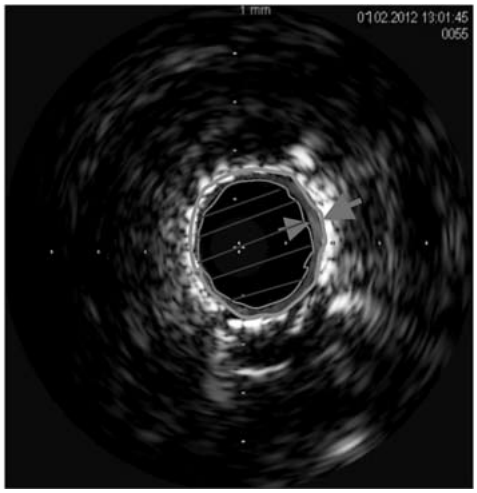


Толщина интима–медиа (стрелки) – 3,0 мм.
Наружный диаметр – 3,3 мм.
Внутренний диаметр – 2,3 мм.
Площадь просвета сосуда (диагональные линии) – 16,2 мм^2.

Толщина интима–медиа (стрелки) – 1,22 мм.
Наружный диаметр – 3,6 мм.
Внутренний диаметр – 3,0 мм.
Площадь просвета сосуда –17,7 мм^2.

б. На фоне ингаляции илопроста.





Толщина интима–медиа (стрелки) – 3,0 мм.
Наружный диаметр – 3,3 мм.
Внутренний диаметр – 2,3 мм.
Площадь просвета сосуда (диагональные линии) – 16,2 мм^2.

Толщина интима–медиа (стрелки) –1,01 мм.
Наружный диаметр – 3,9 мм.
Внутренний диаметр – 3,3 мм.
Площадь просвета сосуда – 18,6 мм^2.

давлением от 10 до 20–40 ppm. Ингаляции илопроста проводились с помощью небулайзера Omron U-22, ингаляционная доза препарата составила 10 мкг (1 ампула). Скорость ингалирования составила от 1,5 до 3 мин.

Результаты

При сравнении гемодинамических ответов на введение NO и илопроста выявлено следующее: степень снижения среднего ДЛА составила 17,2±5 против 25,37±9 мм рт. ст. соответственно (p<0,01), и степень уменьшения ЛСС составила 251,4±120 против 276±129 дин×с×см$^{-5}$ соответственно (p<0,01). СВ после пробы с NO увеличился до 2,4±1,8 по сравнению с 3,6±2,1 л/мин после применения илопроста (p<0,01).

По данным ВСУЗИ (см. таблицу) на фоне проведения острых фармакологических проб толщина комплекса интима–медиа уменьшилась до 1,18±0,07 мм после применения NO и до 1,01±1,12 мм после ингаляции илопроста (p<0,05). Наружный диаметр сосудистой стенки увеличился до 3,45±1,5 мм после применения NO и до 3,9±2,2 мм после применения илопроста (p<0,05). Внутренний диаметр сосудистой стенки после введения NO увеличился до 2,64±1,02 мм и после ингаляции илопроста до 2,9±1,45 мм (p<0,05). При этом площадь просвета сосуда увеличилась до 17,1±2,9 мм^2 после NO и до 18,2±3,1 мм^2 после ингаляции илопроста (см. рисунок). Индекс пульсации составил 25±21,4 после использования NO и 45,7±38 после введения илопроста (p<0,05).

Была проанализирована скорость гемодинамического ответа на введение обоих вазодилататоров. В среднем время достижения максимального снижения среднего ДЛА и ЛСС составило 3±1,8 мин после NO и 1,5±1 мин после илопроста (p<0,05).

Применение NO и илопроста не сопровождалось развитием побочных эффектов.

Обсуждение

Илопрост (Вентавис) имеет ряд преимуществ перед другими вазодилататорами: он удобен в использовании, доза препарата всегда контролируемая, эффект развивается быстрее. После ингаляции илопроста наблюдается более выраженная реакция со стороны легочного сосудистого русла. В практике проведения острых фармакологических проб у больных ЛАГ часто встречаются случаи, когда наблюдается ответ на введение вазодилататора, однако он недостаточен для соответствия критериям положительной острой фармакологической пробы. У та-

кой категории пациентов вопрос о назначении терапии остается открытым. В нашем исследовании мы проанализировали соответствие степени изменения гемодинамических параметров и параметров, полученных при помощи ВСУЗИ. При анализе гемодинамического ответа после проведения острой фармакологической пробы отмечалось снижение среднего ДЛА, более выраженное при использовании ингаляционного илопроста (17,2±5 против 25,37±9 мм рт. ст). Одним из объяснений более выраженного действия илопроста на легочные сосуды можно считать альвеолярное отложение активной субстанции и более высокую локальную концентрацию илопроста в интерстиции до распределения в системном кровотоке. При использовании такой методики, как ВСУЗИ, были проанализированы параметры, наиболее точным из которых является индекс пульсации легочной артерии, отражающий зависимость от механических сил, действующих на стенки сосуда, а также внутренние и вазомоторные свойства артериальной стенки. Индекс пульсации был рассчитан по формуле LAs-LAd/LAd 100, в которой LAs – систолический диаметр сосуда, а LAd – диастолический диаметр сосуда. По нашим данным, он составил 25±21,4 после использования NO и 45,7±38 после введения илопроста (p<0,05), что соответствует более выраженному гемодинамическому ответу со стороны легочного сосудистого русла на использование илопроста.

Заключение

В ходе рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировано, что ингаляционная терапия илопростом (Вентавис) обладает благоприятным профилем безопасности и является эффективной у больных ЛАГ. В долгосрочных наблюдениях было доказано улучшение выживаемости больных, регулярно использующих данный препарат. Наше исследование дает основание предполагать, что илопрост имеет преимущества не только как препарат для длительной патогенетической терапии, но и как вазодилататор для проведения острых фармакологических проб.

Список использованной литературы

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1573–619.

2. Jing ZC, Jiang X, Han ZY et al. Yang1 and J-L. Pu1. Iloprost for pulmonary vasodilator testing inidiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2009; 33: 1354–60.

3. Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. ERJ 2008; 31 (4): 881–901.

4. Olschewski H, Ghofrani HA et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. Ann Intern Med 2000; 132: 435–43.

5. Galiè N, Ussia G, Passarelli P et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1995; 75: 55A–62A.

6. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension: comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. Eur Heart J 2003; 24: 356–65.

7. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA et al. Acomparison of the acute hemodynamic effects of inhalednitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH Study Group. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 176–82.

8. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications ofright heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2546–52.

9. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1996; 124: 820–4.

10. Olschewski H, Hoeper MM, Behr J et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. Respir Med 2010; 104: 731–40.

11. McLaughlin V, Oudiz R, Frost A. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care MED 2006; 174: 1257–63.

12. Hong-liang Z, Zhi-hong L et al. Acute responses to inhalation of Iloprost in patients withpulmonary hypertension. Chin Med J 2012; 125 (16): 2826–31.

13. Borges AC, Wensel R, Opitz C et al. Relationship between haemodynamics and morphology in pulmonary hypertension. A quantitative intravascular ultrasound study. Eur Heart J 1997; 18: 1988–94.

14. Berger RMF, Cromme-Dijkhuis AH, Van Vliet AM et al. Evaluation of the pulmonary vasculature and dynamics with intravascular ultrasound imaging in children and infants. Pediatr Res 1995; 38: 36–41.

15. Ivy D, Neish SR, Knudson O et al. Intravascular ultrasonic characteristics and vasoreactivity of the pulmonary vasculature in children with pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1998; 81: 740–8.

16. Bressollette E, Dupuis J, Bonan R et al. Intravascular ultrasound assessment of pulmonary vascular disease in patients with pulmonary hypertension. Chest 2001; 120: 8091.

17. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 [Epub ahead of print] Eur Respir J 2009 Sep 12. [Epub ahead of print].

18. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1998; 338: 273–7.

19. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111: 3105–11.

20. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2546–52.

21. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539–50.

22. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 76–81.

23. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111: 3105–11.

24. Galie N, Ussia G, Passarelli P et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1995; 75: 55A–62A.

— * —

Особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией разной степени

А.А.Громов[1], М.В.Кручинина[1], А.В.Рабко[1], В.А.Баум[1], В.М.Генералов[2]
[1]ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск;
[2]ФБУ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, п. Кольцово

Резюме
Исследованы электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов у 48 мужчин (52±8 лет) с артериальной гипертензией (АГ) 1 и 2-й степени методом диэлектрофореза для выявления некоторых патогенетических особенностей развития заболевания, связанных с клетками красной крови. В качестве группы сравнения рассматривались практически здоровые мужчины (n=29) сопоставимого возраста.
Выявлено, что у пациентов с АГ эритроциты имели достоверно более низкие показатели амплитуды деформации, поляризуемости, емкости мембран, дипольного момента и более высокие показатели обобщенных вязкости, жесткости, электропроводности, индексов деструкции, агрегации по сравнению со здоровыми. Выраженность отклонений параметров эритроцитов нарастала от 1 ко 2-й степени АГ. Выявлены корреляции скорости поступательного движения эритроцитов к электродам, величины дипольного момента с уровнем микроальбуминурии; электрической емкости мембран эритроцитов – с уровнями общего холестерина, триглицеридов, фибриногена, γ-глобулинов.
Установлено, что скорость поступательного движения эритроцитов к электродам, величина дипольного момента являются маркерами начальных стадий эндотелиальной дисфункции.
Снижение деформабельности, поверхностного заряда эритроцитов, вероятно, является существенным патогенетическим фактором прогрессирования артериальной АГ, поэтому требует дополнительных акцентов в терапии данного заболевания.
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, степень, электрические, вязкоупругие параметры, эритроциты, диэлектрофорез.*

Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with different degrees of arterial hypertension
A.A.Gromov, M.V.Kruchinina, A.V.Rabko, V.A.Baum, V.M.Generalov

Summary
We investigated the electrical and viscoelastic parameters of red blood cells in patients with hypertension of 1 and 2 degree. We marked the increase of variations in the characteristics of red blood cells with an increase in the degree of hypertension. We identified the correlations of erythrocytes parameters with biochemical indicators reflecting hyperlipidemia, microalbuminuria and the presence of inflammation. It was noted that the velocity of red blood cells to the electrodes, the dipole moment can be the markers of initial stages of endothelial dysfunction. It was suggested that the decrease of deformability, surface charge of red blood cells are the important pathogenetic factors in the progression of hypertension, therefore, requires additional emphasis in the treatment of this disease.
Key words: *hypertension, degree, erythrocytes, electrical and viscoelastic parameters dielectrophoresis.*

Сведения об авторах
Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., рук. группы исследования гемостаза лаб. клин. биохим. и гормональных исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН. E-mail: gromovcenter@rambler.ru
Кручинина Маргарита Витальевна – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. гастроэнтерологии ФГБУ НИИ терапии СО РАМН
Рабко Анна Владимировна – врач-кардиолог поликлинического отд. ФГБУ НИИ терапии СО РАМН
Баум Владимир Арвидович – науч. сотр. группы исследования гемостаза лаб. клин. биохим. и гормональных исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН
Генералов Владимир Михайлович – канд. тех. наук, вед. науч. сотр., зав. лаб. биофиз. анализа ФБУ ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Введение

В последнее десятилетие патофизиология микроциркуляции стала активно развивающейся областью исследований по артериальной гипертензии (АГ). Нередко авторы задают вопрос, не является ли гипертензия болезнью микроциркуляции [1]? Подобный вопрос не лишен основания, поскольку именно на этом уровне реализуется механизм сужения просвета артериол, переходя из стадии активной миогенной вазоконстрикции в стадию автотрофного внутреннего ремоделирования стенок сосудов. Кроме того, во многих экспериментальных и клинических исследованиях по АГ выявляют микрососудистое разрежение, определяемое как снижение пространственной плотности микрососудистых сетей, причем подобные находки обнаружены у нормотензивных людей с наследственной предрасположенностью к АГ [2]. Возможно, наблюдаемое разрежение способствует повышению периферического сосудистого сопротивления при гипертонической болезни. Наконец, именно на микроциркуляторном уровне реализуются вазодилатирующие эффекты оксида азота (NO), что напрямую связано с функцией эндотелия [3], а капилляры состоят исключительно из эндотелиальных клеток. Именно на уровне микроциркуляторного русла выполняют свою функцию эритроциты, и изменение их электрических и вязкоупругих параметров, несомненно, скажется на прогрессировании и даже развитии АГ. Более того, в исследованиях Г.Г.Гогина и соавт. (2006 г.) было показано, что изменение пластичности клеток красной крови происходит за несколько лет до регистрации повышенных цифр артериального давления (АД). [4]. Поэтому авторы предположили первичность изменения эритроцитов с последующими компенсаторными гемодинамическими изменениями, включающими повышение АД, для продвижения «жестких» клеток в микроциркуляторном русле.

Цель работы – изучить особенности вязкоупругих и электрических характеристик эритроцитов у пациентов с АГ 1 и 2-й степени выраженности для выявления некоторых патогенетических особенностей развития заболевания.

Материалы и методы

Обследованы 48 мужчин с АГ в возрасте 52±8 лет, которые были разделены на две группы в зависимости от степени повышения АД. Диагноз был верифицирован на основании клинического, биохимического и инструмен-

тальных исследований и устанавливался в соответствии с российскими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 2010 г. (IV пересмотр) [5]. 1-ю группу составили 28 (58%) пациентов с АГ 1-й степени (систолическое АД – САД 140–159 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД 90–99 мм рт. ст); 2-ю – 20 (42%) пациентов с АГ 2-й степени (САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 91–109 мм рт. ст.). В 3-ю (группа сравнения) вошли 29 практически здоровых мужчин в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст 47±5 лет). Критериями включения в группу сравнения были: АД на плечевой артерии ниже 140/90 мм рт. ст., отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы и других заболеваний, которые могут оказать отрицательное воздействие на сердце и сосуды.

Факторы риска (ФР) были выявлены у 95% пациентов:

- дислипидемия типа IIA, IIB и IV – 82,3% больных;
- семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – 58,3%;
- избыточный вес – 48,3%;
- ожирение – 33,7%;
- глюкоза плазмы крови натощак более 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл) – 22,7%;
- курение – 22,9% (при этом ранее – от 3 до 6 лет – курили 12,5% больных);
- нарушенная толерантность к глюкозе – 13,4%.

Поражение органов-мишеней (ПОМ) было выявлено у 48% пациентов:

- гипертрофия левого желудочка – 39,5%;
- признаки атеросклеротических бляшек магистральных сосудов по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) – 18,8%;
- снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 15,4%: низкая СКФ – менее 60 мл/мин/1,73 м^2 (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина – менее 60 мл/мин (формула Кокрофта–Голта);
- повышение уровня креатинина более 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) – 4,6%.

У 22 пациентов выявлена микроальбуминурия – МАУ (от 30 до 300 мг экскреция альбумина с мочой за сутки). Антигипертензивные средства принимали 78% больных, в том числе 64,3% с АГ 1-й степени и 95% с АГ 2-й степени (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов).

Клинико-инструментальная характеристика групп представлена в табл. 1, из данных которой следует, что 1 и 2-я группы достоверно не различались по полу, возрасту, длительности АГ, основным ФР за исключением уровня общего холестерина.

Стратификация риска пациентов с АГ представлена в табл. 2. Из нее видно, что во 2-й группе не было пациентов с низким дополнительным риском, чаще встречался высокий дополнительный риск.

Обследование выполнено с одобрения Комитета биомедицинской этики НИИ терапии СО РАМН. Все больные подписывали информированное согласие пациента на участие в обследовании. У больных АГ, а также у мужчин

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика групп обследуемых

Показатели	Группа 1 с АГ 1-й степени (n=28)	Группа 2 с АГ 2-й степени (n=20)	Группа сравнения (n=29)
Возраст, лет	49±7	55±6	47±5
САД, мм рт. ст.	142,1±7,5	164,5±8,1*	120,9±8,2*^^
ДАД, мм рт. ст.	93,4±4,3	98,9±6,1	75,1±5,2**^^
ЧСС, уд/мин	72,5±4,9	64,7±5,4	75,3±4,3
ИМТ, кг/м^2	25,8±2,1	26,1±1,9	24,2±1,3
Курильщики, n (%)	5 (17,9)	6 (30)	2 (6,9)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	12 (42,9)	16 (80)	3 (10,3)
Общий холестерин, ммоль/л	5,97±0,24	6,41±0,19*	4,70±0,39**^^
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,55±0,27	3,72±0,30	2,91±0,35^
Триглицериды, ммоль/л	2,24±0,36	2,56±0,43	1,52±0,61
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,1±0,8	6,2±1,2	4,5±1,1
Признаки гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова–Лайона более 38 мм и/или ИММЛЖ⩾125 г/м^2, n (%)	7 (25)	12 (60)	–
УЗИ-признаки утолщения стенки артерии (ТИМ>0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов, n (%)	4 (14,3)	5 (25)	–
МАУ 30–300 мг/сут, n (%)	10 (35,7)	12 (60)	–
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	18 (64,3)	19 (95)	–
Продолжительность АГ, годы	6,1±2,3	11,8±3,4	–

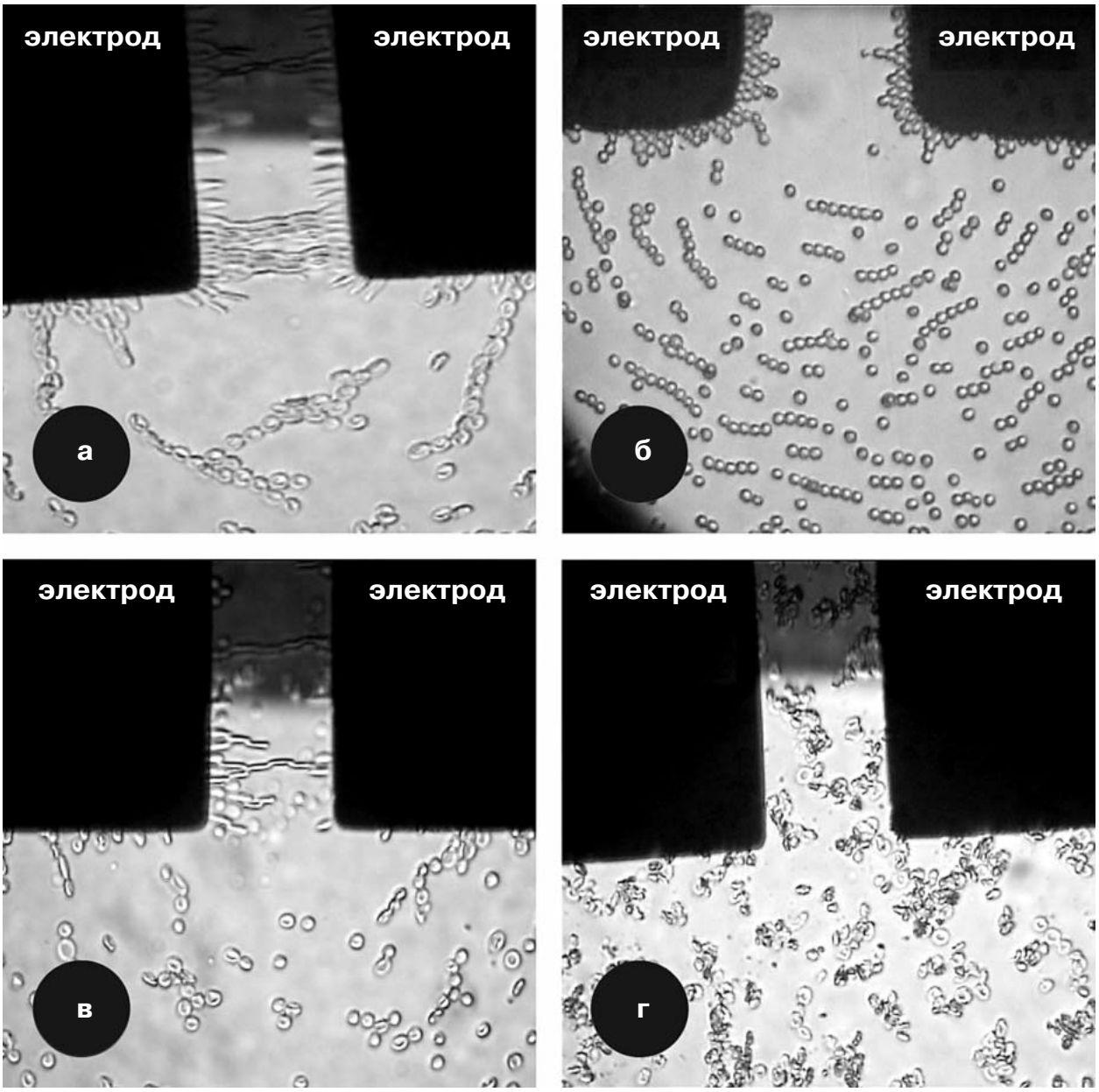
Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ТИМ – толщина комплекса интима–медиа; *достоверность отличия *p* от 1-й группы (*$p<0,05$, **$p<0,01$); ^достоверность отличия *p* от 2-й группы (^$p<0,05$, ^^$p<0,001$).

Таблица 2. Стратификация риска у больных АГ

Дополнительный риск	Группа 1 с АГ 1-й степени (n=28)	Группа 2 с АГ 2-й степени (n=20)
Низкий, n	4 (нет ФР)	0
Средний, n	14 (1–2 ФР)	5 (1–2 ФР)
Высокий, n	10 (3 и более ФР, ПОМ, МС или СД)	15 (3 и более ФР, ПОМ, МС или СД)

Примечание. МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет.

Разделение и деформация эритроцитов под действием неоднородного переменного электрического поля на частоте 1 МГц: *а* – у лиц группы сравнения; *б* – у больных АГ 2-й степени; *в* – повышенный гемолиз эритроцитов у больных АГ; *г* – повышенное образование агрегатов у пациентов с АГ.



группы сравнения исследовали электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов методом диэлектрофореза (ДЭФ) [6] в неоднородном переменном электрическом поле (НПЭП) с помощью автоматизированной специализированной установки [7].

Оценивали электропроводность мембран, индексы агрегации и деструкции эритроцитов, емкость мембран клеток, скорость движения эритроцитов к электродам, положение равновесной частоты, амплитуду деформации эритроцитов, поляризуемость клеток, обобщенные показатели вязкости и жесткости, величины индуцированного дипольного момента.

Для компьютерной обработки данных использовался пакет оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода – 7–12%. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS, ver.10. Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении), в случаях отклонения распределения от нормального использовались непараметрические критерии (U-критерий Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова).

Результаты и обсуждение

Наблюдения за характером поведения эритроцитов в НПЭП показали, что эритроциты здоровых лиц на частотах 5×10^5 Гц и 10^6 Гц обнаружили ярко выраженную способность к деформации (см. рисунок, *а*). Они вытягивались и приобретали высокую поступательную скорость в сторону ближайшего электрода. На частотах 5×10^4 Гц, 10^5 Гц деформации не наблюдалось, клетки отталкивались от электродов (отрицательный ДЭФ), единичные клетки под действием поля разрушались.

У больных АГ взаимодействие эритроцитов с НПЭП было другим: амплитуда деформации (м) и скорость поступательного движения клеток (мкм/с) относительно электродов на высоких частотах 5×10^5 Гц и 10^6 Гц были значительно ниже ($p<0{,}01$); см. рисунок, *б*. Избыточный гемолиз клеток наблюдался как на высоких – 10^6 Гц, 5×10^5 Гц (см. рисунок, *в*), так и на низких частотах (5×10^4 Гц, 10^5 Гц). Отмечалась также повышенная способность эритроцитов к образованию агрегатов крупных и средних размеров после перевода эритроцитов в раствор 0,3 М сахарозы ($p<0{,}02$); см. рисунок, *г*.

Таблица 3. Вязкоупругие и электрические характеристики эритроцитов у больных АГ разной степени и в группе сравнения (M±m)

Показатели эритроцитов	Группа 1 с АГ 1-й степени (n=28)	Группа 2 с АГ 2-й степени (n=20)	Группа сравнения (n=29)
Амплитуда деформации, м	$0{,}81\times10^{-6}\pm0{,}4\times10^{-6}$	$0{,}62\times10^{-6}\pm0{,}22\times10^{-6}$*	$2{,}7\times10^{-6}\pm0{,}6\times10^{-6}$**^^^
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	$6{,}1\times10^{-6}\pm0{,}7\times10^{-7}$	$8{,}0\times10^{-6}\pm0{,}5\times10^{-7}$*	$4{,}4\times10^{-6}\pm0{,}6\times10^{-6}$*^^^
Обобщенный показатель вязкости, Па×с	0,58±0,11	0,75±0,09*	0,31±0,04*^^^
Индекс агрегации Er, усл. ед.	0,66±0,1	0,82±0,03*	0,43±0,02*^^^
Индекс деструкции Er, %	5,7±0,5	8,2±0,3***	1,07±0,69***^^^
Поляризуемость, м^3, 10^6 Гц	$0{,}71\times10^{-15}\pm0{,}6\times10^{-15}$	$0{,}52\times10^{-15}\pm0{,}5\times10^{-16}$*	$5{,}8\times10^{-15}\pm0{,}8\times10^{-15}$***^^^
Электропроводность, См/м	$6{,}1\times10^{-5}\pm0{,}4\times10^{-5}$	$7{,}3\times10^{-5}\pm0{,}1\times10^{-5}$**	$2{,}8\times10^{-5}\pm0{,}3\times10^{-5}$*****^^^
Емкость клеточной мембраны, Ф	$5{,}1\times10^{-14}\pm0{,}4\times10^{-14}$	$3{,}9\times10^{-14}\pm0{,}2\times10^{-14}$**	$7{,}2\times10^{-14}\pm0{,}2\times10^{-14}$***^^^
Скорость движения Er к электродам, мкм/с	7,9±2,4	5,4±1,8	13,9±2,5*^^
Равновесная частота, Гц	$6{,}2\times10^{5}\pm0{,}2\times10^{5}$	$7{,}1\times10^{5}\pm0{,}3\times10^{5}$**	$4{,}7\times10^{5}\pm0{,}4\times10^{5}$**^^^
Дипольный момент, Кл×м	$0{,}52\times10^{-21}\pm0{,}08\times10^{-21}$	$0{,}29\times10^{-21}\pm0{,}07\times10^{-21}$*	$1{,}5\times10^{-21}\pm0{,}4\times10^{-21}$*^^

Примечание. Величина дипольного момента рассчитывалась при напряженности электрического поля $8{,}85\times10^{-12}$ Ф/м; *достоверность отличия *p* от 1-й группы (*$p<0{,}05$, **$p<0{,}02$, ***$p<0{,}001$); ^достоверность отличия *p* от 2-й группы (^$p<0{,}05$, ^^$p<0{,}02$, ^^^$p<0{,}0001$).

Выявлены различия в поведении эритроцитов, связанные со степенью АГ. Эритроциты пациентов с АГ 1-й степени после перевода в раствор сахарозы преимущественно имели дискоцитарную форму, 22±4% клеток приобретали форму спущенного мяча, или сфероцитарную. Уровень недискоцитарных форм у больных АГ 2-й степени возрастал до 47±5% ($p<0{,}001$), кроме того, около 1/3 дискоцитов становились шиповидными.

Для обеспечения целостности мембраны и двояковогнутой формы эритроцитов большое значение имеет энергия макроэргов [2]. Энергетическое обеспечение процессов внутриклеточного гомеостаза (прежде всего ионного) в эритроцитах осуществляется за счет аденозинтрифосфата (АТФ), образующегося в процессе гликолиза, который является основным путем обмена энергии в красных клетках крови [8]. Истощение АТФ в эритроцитах приводит к ряду нарушений, в том числе блокированию ионных насосов и изменению ионного баланса в системе среда–клетка. Это способствует снижению соотношения площади поверхности к объему эритроцитов и превращению клеток в труднодеформируемые сферы, появлению шиповидных отростков, что, в свою очередь, затрудняет транспорт кислорода из эритроцита к тканям и усугубляет гипоксию, которая стимулирует явления фиброгенеза, приводящего к внутреннему ремоделированию стенок сосудов [9, 10].

По мере нарастания степени АГ показатели электропроводности, обобщенные показатели жесткости, вязкости, индексы агрегации, деструкции увеличивались, а амплитуда их деформации, поляризуемость мембран на частоте 106 Гц, скорость движения клеток к электродам, дипольный момент, электрическая емкость мембран эритроцитов достоверно уменьшались ($p<0{,}001–0{,}05$); табл. 3. Получены обратные корреляции степени АГ с амплитудой деформации (r=-0,623, $p<0{,}033$), прямые – с обобщенными показателями жесткости (r=0,502, $p<0{,}002$) и вязкости эритроцитов (r=0,474, $p<0{,}003$).

Известно, что способность эритроцита к деформации обусловлена его вязкоупругими свойствами [1, 9]. Снижение деформируемости эритроцитов, по данным нашего исследования, связано с повышением обобщенных показателей вязкости и жесткости клеток. Одной из возможных причин этого является увеличение уровня холестерина в мембране эритроцитов, соотношения холестерин/фосфолипиды. Известно, что между эритроцитами и адсорбированными на их поверхности липопротеидами происходит постоянный обмен холестерина [11]. В результате встраивания холестерина в мембрану эритроцитов увеличиваются их размеры, изменяется их форма с резким снижением их фильтрационной способности [12, 13]. В клинике все это может привести к затруднению движения эритроцитов по микроциркуляторному руслу и нарушению процессов переноса кислорода, т.е. быть причиной возникновения ишемических состояний. Снижение амплитуды деформации клеток под действием НПЭП, нарастающее от 1 ко 2-й степени АГ, является прообразом поведения эритроцитов в микроциркуляторном русле, на уровне капилляров, просвет которых в несколько раз меньше диаметра клеток. Ригидные эритроциты, склонные к образованию агрегатов, в таких обстоятельствах легко подвергаются гемолизу, а эритроцитарные агрегаты повреждают эндотелий сосудов [14].

Ухудшение деформируемости эритроцитов обусловливает развитие застойных явлений в микроциркуляторном русле и как следствие – возникновение тканевой гипоксии [15]. В опытах на изолированном легком кролика показано, что пластичность клеток красной крови влияет на величину АД в нем и легочный коэффициент диффузии кислорода [16]. Деформируемость эритроцитов за счет усиления конвекции их содержимого в большей степени способствует переносу кислорода, чем облегченная диффузия [17]. Высказано предположение о существовании уникального механизма контроля за сопротивлением легочных сосудов, согласно которому высвобождение АТФ из эритроцитов происходит в ответ на их механическую деформацию, обусловливая стимуляцию синтеза вазодилататора NO [18].

Было показано, что эритроциты реагируют с NO, синтезированным и доставленным из эндотелиальных клеток [19]. Вместе с тем установлено, что эритроциты имеют собственную NO-синтазу для синтеза собственного NO, однако этот процесс реализуется при достаточной степени деформабельности эритроцитов [20]. Исходя из этих данных, пластичные клетки красной крови являются мощным эндогенным источником NO. Поэтому эритроциты со сниженной деформабельностью не обеспечивают достаточного уровня NO с последующей вазодилатацией, а следовательно, периферическое сопротивление будет нарастать, приводя к повышению АД.

Повышенные индексы деструкции и агрегации коррелировали с низкими показателями поляризуемости клеток (r=-0,67, $p<0{,}017$; r=-0,63, $p<0{,}03$ соответственно). Снижение поляризуемости эритроцитов, отражающей биологическую активность клеток, вероятно, является от-

ражением малоэффективного эритропоэза при АГ, нарастающего по мере прогрессирования степени заболевания. Активация юкстагломерулярного аппарата почек, связанная с усилением сужения почечных артерий, приводит к повышению уровня эритропоэтина, являющегося стимулятором ускоренного синтеза эритроцитов [21]. Эритроциты в этом случае проходят не 10 стадий созревания, а только 5 или 7 с выбросом на периферию неполноценных клеток с мембранами, имеющими измененный состав поверхностных структур, в частности с высоким уровнем карбоксильных групп, структурно модифицированного спектрина, лизофракций фосфолипидов. Измененная поверхностная структура воспринимается иммунокомпетентными клетками как подлежащая извлечению из кровотока. Поэтому подобные клетки являются короткоживущими, с признаками преждевременного старения, со склонностью к лизису. Следствием этого является нарастание пула эритроцитов со сниженной устойчивостью клеток к воздействию разных стрессовых факторов. Отсюда высокие уровни индекса деструкции на всех частотах и высокие уровни индекса агрегации, поскольку высвобождающийся при разрушении эритроцитов аденозиндифосфат является мощным индуктором образования агрегатов, в том числе и лейкоцитарно-тромбоцитарных [14]. Кроме того, процесс усиления агрегации эритроцитов сопровождается выделением агрегатами клеток тромбопластических веществ, связанных с клеточной мембраной, и созданием локального состояния гиперкоагуляции, способствующего внутрисосудистому свертыванию крови и вторичному нарушению гемодинамики в микроциркуляции [22].

МАУ была выявлена у 35,7% больных АГ 1-й степени и 60% пациентов с АГ 2-й степени, отражая ранние проявления нарушения функции почек и эндотелиальной дисфункции у большей части пациентов с АГ. В то же время такие более тяжелые нарушения, как снижение СКФ, низкий клиренс креатинина, повышение уровня креатинина, наблюдались только у пациентов 2-й группы в 35% случаев. Выявлены корреляции уровня МАУ с электрическими параметрами эритроцитов, а именно: со скоростью поступательного движения эритроцитов к электродам (r=0,57, p<0,024), величиной дипольного момента (r=0,68, p<0,03), которые отражают плотность и величину поверхностного отрицательного заряда эритроцитов. Диполь характеризует пространственную асимметрию распределения электрических зарядов по всему объему клетки.

Исследование на МАУ традиционно используют для скрининга диабетической нефропатии. Однако в последнее время тест на МАУ стали рассматривать как показатель оценки функции плазматических мембран высокодифференцированных клеток, в том числе для оценки степени дисфункции эндотелия. В норме отрицательно заряженный альбумин не проходит через гломерулярный фильтр почек, прежде всего вследствие наличия высокого отрицательного заряда на поверхности эпителиальных клеток. Этот заряд обусловлен структурой фосфолипидов клеточных мембран, богатых полиненасыщенными жирными кислотами. Снижение количества двойных связей в ацильных остатках фосфолипидов уменьшает отрицательный заряд, и альбумин начинает фильтроваться в первичную мочу в повышенном количестве. Все эти изменения возникают при развитии атеросклероза, поэтому МАУ развивается при наследственных формах гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, АГ, у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Изменения структуры фосфолипидов плазматических мембран высокодифференцированных клеток (в том числе эритроцитов, клеток почек, эндотелиоцитов) возникают при атеросклерозе и немедленно сказываются на заряде мембран. Становится понятной тесная связь электрических показателей эритроцитов и МАУ, которые являются маркерами начальных стадий эндотелиальной дисфункции, одного из ведущих звеньев патогенеза АГ [23].

Таким образом, было установлено, что наличие АГ сопряжено с явлением деполяризации эритроцитов, при этом амплитудно-частотные характеристики клетки в НПЭП являются хорошим индикатором физико-химических свойств ее мембраны и цитоплазмы, а также отражают состояние ее биологической активности.

У пациентов с АГ достоверно чаще (p<0,01) наблюдалось смещение равновесной частоты в высокочастотный диапазон – более 5×10^5 Гц (см. табл. 3), причем подобные сдвиги были выявлены уже при небольших эпизодических подъемах АД. Смещение равновесной частоты в высокочастотную область у больных АГ, очевидно, свидетельствует о повышенной электропроводности эритроцитов. Измененная электропроводность отражает степень структурных изменений в мембранах: увеличение содержания холестерина в мембранах вызывает возрастание обобщенных показателей вязкости, жесткости эритроцита, нарушает латеральную диффузию рецепторов, проницаемость для растворенных веществ, ионный транспорт, приводя к повышению электропроводности мембраны [24].

У пациентов с АГ по мере нарастания уровней АД отмечено снижение величин электрической емкости мембран (p<0,0001). Сдвиги этого показателя могут указывать на изменение толщины мембраны. Снижение емкости клеточной мембраны у пациентов свидетельствует об утолщении мембран клеток красной крови. Вклад в изменение этого показателя у пациентов с АГ, вероятно, вносят разные факторы. Это и усиление обмена с сывороточными липидами, подтверждаемое обратными связями емкости мембран эритроцитов с уровнем общего холестерина (r=-0,57, p<0,048), триглицеридов (r=-0,46, p<0,033). Это и адсорбция повышенных уровней γ-глобулинов (r=-0,37, p<0,05), фибриногена (r=-0,42, p<0,04). Наиболее убедительными выявленные корреляции оказались для пациентов 2-й группы с АГ 2-й степени. У них, как указывалось ранее, уровень общего холестерина был достоверно выше, чем в 1-й группе, а уровень триглицеридов имел тенденцию к повышению (см. табл. 1). У этих больных выявлены достоверно более высокие показатели фибриногена (5,4±0,7 г/л против 3,5±0,6 г/л в 1-й группе, p<0,05) и γ-глобулинов (17±1,3% против 14±0,9%, p<0,05), что отражает большую выраженность признаков воспаления в данной группе. Корреляции емкости мембран эритроцитов с уровнями общего холестерина, триглицеридов, фибриногена и γ-глобулинов у больных АГ 2-й степени имели большую силу и степень достоверности, чем по группе в целом (r=-0,62, p<0,03; r=-0,50, p<0,02; r=-0,48, p<0,04; r=-0,58, p<0,01 соответственно).

Сниженные показатели дипольного момента у всех пациентов с АГ достигали минимальных значений при стабильно более высоких цифрах АД (см. табл. 3), что свидетельствует о снижении индуцированного электрического заряда эритроцитов. Подобные изменения могут быть объяснены рядом причин. Во-первых, известно, что при АГ изменяется средний корпускулярный объем эритроцитов, что приводит к снижению плотности поверхностного заряда за счет перераспределения гликопротеинов и гликолипидов мембран по поверхности клетки [9, 14]. Во-вторых, в мембранах эритроцитов происходит уменьшение абсолютного содержания сиаловых и нейраминовой кислот (плотность поверхностного заряда на 60% определяется их содержанием) [12, 14]. В-третьих, повышение уровня γ-глобулинов сыворотки крови, фибриногена, фибрина сопровождается их адсорбцией на поверхности эритроцитов, приводя к снижению электрического заряда клеток и усилению их склонности к агрегации.

Выводы

1. У пациентов с АГ эритроциты имели достоверно более низкие показатели амплитуды деформации, поляризуемости, емкости мембран, дипольного момента и более высокие показатели обобщенных вязкости, жесткости,

электропроводности, индексов деструкции, агрегации по сравнению со здоровыми обследуемыми.

2. По мере перехода от 1 ко 2-й степени АГ амплитуда деформации, поляризуемость, емкость мембран, величина дипольного момента достоверно снижались, а показатели обобщенных вязкости, жесткости, электропроводности, индексов деструкции, агрегации достоверно повышались.

3. Выявлены корреляции скорости поступательного движения эритроцитов к электродам, величины дипольного момента с уровнем МАУ; электрической емкости мембран эритроцитов с уровнями общего холестерина, триглицеридов, фибриногена, γ-глобулинов.

4. Скорость поступательного движения эритроцитов к электродам, величина дипольного момента являются маркерами начальных стадий эндотелиальной дисфункции.

5. Снижение деформабельности, поверхностного заряда эритроцитов, вероятно, является существенным патогенетическим фактором прогрессирования АГ, поэтому требует дополнительных акцентов в терапии данного заболевания.

Литература

1. Engelhardt H, Gaub H, Sackmann E. Viscoelastic properties of erythrocyte membranes in high-frequency electric fields. Nature (London) 1984; 307 (5949): 378–80.
2. Mosior M, Mikolajczak A, Gomulkiewicz I. The effect of ATPon the order and the mobility of lipidsin the bovine erythrocyte membrane. Biochim Biophys Acta: Biomembranes 1990; 1022 (3): 361–4.
3. Noon JP, Walker BR, Webb DJ et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. J Clin Invest 1997; 99: 1873–9.
4. Гогин Г.Г., Гогин Е.Г. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, динамика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед, 2006.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (IV пересмотр). Системные гипертензии. М., 2010; 3: 5–26.
6. Кручинина М.В., Курилович С.А., Паруликова М.В. и др. Вязкоупругие и электрические характеристики эритроцитов при различной степени фиброза печени. Вестник НГУ. 2005; 3 (4): 43–52.
7. Генералов В.М., Бакиров Т.С., Пак А.В. и др. Автоматизированная установка измерения вязкоупругих характеристик эритроцитов. Наукоемкие технологии. 2008; 9 (12): 28–33.
8. Бойтлер Э. Нарушения метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия. М.: Медицина, 1981.
9. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: ТГУ, 2004.
10. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006.
11. Леонова Т.Я. К вопросу об эритроцитарном механизме регулирования холестеринемии при экспериментальной гиперхолестеринемии и ишемической болезни сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1982.
12. Черницкий Е.А., Воробей А.В. Структура и функции эритроцитарных мембран. Минск: Наука и техника, 1981.
13. Banerjee R, Nageshwari K, Puniyani RR. The diagnostic relevance of red cell rigidity. Clin Hemorheol Microcic 1988;19 (1): 21–4.
14. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х, 1997.
15. Ikuchi Y, Da QW, Fujino T. Variation in red blood cell detbrmabilitty and posible consequences for oxygen transpot to tissue. Microvasc Res 1994; 47 (2): 222–31.
16. Betticher DC, Reinhart WH, Gciser J. Effect of RBC shape and deformability on pulmonary O_2 diffusing capacity and resistance to flow in rabbit lungs. J Appl Physiol 1995; 78 (3): 778–83.
17. Kreuzer F, Hoofd L. Facilitated diffusion of oxygen: possible significance in blood and muscle. Oxygen Transp Tissue 5/Proc Meet Dortmund 1982; p. 3–21.
18. Sprague RS, Ellsworth ML, Stephenson AH et al. The red blood cell link to NO and local control of the pulmonary circulation. Am J Physiology 1996; 40 (6): H2717–H2722.
19. Chen LY, Mehta JL. Evidence for the presence of L-arginine-nitric oxide pathway in human red blood cells: relevance in the effects of red blood cells on platelet function. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32: 57–61.
20. Jubelin BC, Gierman JL. Erythrocytes may synthesize their own nitric oxide. Am J Hypertens 1996; 9: 1214–9.
21. Мельников А.А., Викулов А.Д. Реологические свойства крови у спортсменов. Ярославль: ЯГПУ им. К.Д.Ушинского, 2008.
22. Kawakami S, Kaibara M, Kawamoto Y, Yamanaka K. Rheological approach to the analisis of blood coagulation in endotelial cellcoated tubes: activation of the intrinsic reactionon the erythrocyte surface. Biorheology 1995; 32 (5): 521–36.
23. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
24. Болис Л., Хоффман Д.Ф., Лиф А. Мембраны и болезнь. М.: Медицина, 1980.
25. Feihl F, Liauder L, Waeber B, Levy BI. Hypertension – a disease of the microcirculation? Hypertension 2006; 48: 1012–7.
26. Panza JA, Garcia CE, Kilcoyne CM et al. 3rd Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidense that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. Circulation 1995; 91: 1732–8.

— * —

Анализ ассоциаций генетических маркеров эритроцитов крови системы AB0, Rh, MN, P, KELL с артериальной гипертензией у населения Республики Алтай

М.Ю.Огарков[1, 2], Т.А.Мулерова[1, 2], С.Н.Филимонов[1], Ф.А.Лузина[3], Е.Г.Онищенко[4]
[1]ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава РФ;
[2]ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово;
[3]ФГБУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, Новокузнецк;
[4]МЛПУ ГКБ №1, Новокузнецк

Резюме
Цель исследования *– оценить долю лиц с артериальной гипертензией (АГ) среди тубаларов и некоренных жителей Турочакского района Республики Алтай с учетом пола и этнической принадлежности и провести анализ генетической предрасположенности к заболеванию по системам крови AB0, Rh, MN, P и Kell.*
Материалы и методы. *Проведено клинико-эпидемиологическое обследование населения Республики Алтай (выборка 935 человек, из них 663 человека – тубалары, 272 человека – некоренное население) в возрасте от 18 до 88 лет. АГ определялась по критериям Всемирной организации здравоохранения/Международного общества по артериальной гипертонии 1999 г. Исследование генетических маркеров проводилось по общепринятым методикам, определены группы крови систем AB0, полный резус, MN, P, Kell. Объем выборки по разным системам составил от 301 до 425 человек. О силе ассоциации между изучаемыми маркерами и болезнью судили по критерию относительного риска.*
Результаты. *АГ выявлена у 38,6% тубаларов и 40,8% некоренного населения. Доля лиц с группой крови Rh(+) больше среди тубаларов (94,6%) по сравнению с некоренными представителями (87,4%; p<0,05). Фенотипы полного резуса CCDee и CcDEe чаще регистрировались среди тубаларов, а фенотипы ccDee, CcDee, ccDEe, Ccddee – среди некоренной этнической группы. Фенотип MM чаще выявлялся среди лиц коренной национальности (64,5% против 43,7%), тогда как фенотипы MN и NN – среди лиц некоренной национальности (40,4% против 28,5% и 15,9% против 7,0% соответственно; p<0,05). У тубаларов установлен риск развития АГ для обладателей группы крови Rh(-), положительная ассоциативная связь с заболеванием АГ для лиц, имеющих фенотип MN, и резистентность – у обладателей группы крови Rh(+) и фенотипа NN.*
Заключение. *Доля больных АГ в Республике Алтай не отличалась от среднероссийских показателей (37,9% среди мужчин, 40,0% среди женщин). Выявлены этнические различия в распределении групп крови систем резус и MN.*
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, генетическая предрасположенность, группы крови, системы AB0, Rh, MN, P и Kell.*

Analysis of associations between genetic markers of erythrocytes of AB0, Rh, MN, P, KELL blood group systems and arterial hypertension at the Altai Republic population

M.U.Ogargov, T.A.Mulerova, S.N.Filimonov, F.A.Luzina, E.G.Onishchenko

Summary
Objectives: *the aim is to estimate the share of people with AH among the Tubalars and nonindigenous inhabitants of the Altai Republic taking into account a sex, an ethnic origin and to analyze genetic predisposition to the diseases of AB0, Rh, MN, P, Kell blood group systems.*
Materials and methods. *There was clinico-epidemiologic survey of the Altai Republic population (sample of 935 people, 663 people of them are Tubalars, 272 people are nonindigenous) aged from 18 till 88 years. Arterial hypertension was diagnosed according to criteria of WHO/MOAG of 1999. The study of genetic markers was carried out according to the standard methodology, blood group systems were defined: ABO, «full» Rhesus factor, MN, P, Kell. The sample size of different systems made from 301 to 425 people. The force of association between studied markers and the disease was judged according to the criterion of relative risk.*
Results. *38,6% Tubalars and 40,8% nonindigenous population were diagnosed with arterial hypertension. The share of people with Rh(+) blood group is larger among Tubalars (94,6%) in comparison with nonindigenous representatives (87,4%; p<0,05). The full Rhesus factor CCDee and CcDEe phenotypes were registered more often among Tubalars, and the ccDee, CcDee, ccDEe, Ccddee phenotypes – among nonindigenous ethnic group. The MM phenotype was brought out more often among people of indigenous nationality (64,5% against 43,7%), whereas the MN and NN phenotypes – among people of nonindigenous nationality (40,4% against 28,5% and 15,9% against 7,0%; p<0,05). There were established the risk of development of AH for people with Rh(-) blood group among Tubalars, positive associative connection with AH disease for the people having the MN phenotype and resistance of people with Rh(+) blood group and the NN phenotype.*
Conclusion. *The share of people with AH in the Altai Republic do not differ from the average rates in Russia (37,9% among men, 40,0% among women). There were brought out ethnic differences in blood group distribution of Rhesus and MN systems.*
Key words: *hypertension, genetic predisposition, blood groups, erythrocytic (AB0, Rh-Hr, Kell, MN) antigens system.*

Сведения об авторах
Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава РФ, зав. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН
Мулерова Татьяна Александровна – ассистент каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава РФ, мл. науч. сотр. ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН, лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний. E-mail: Mulerova-77@mail.ru
Филимонов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., проректор по уч. работе ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава РФ
Лузина Фаина Анисимовна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. популяционной генетики человека ФГБУ НИИ КПГПЗ СО РАМН
Онищенко Елена Григорьевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим диспансером МЛПУ ГКБ №1, Новокузнецк

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из актуальнейших проблем современной теоретической и практической медицины [1, 2]. Она является ведущей причиной смертности населения мира, сильным и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, роль которого превосходит вклад курения, гипергликемии, дислипидемии и ожирения [3–6]. Эпидемиологические прогнозы в отношении АГ указывают на увеличение распространенности этой патологии. Многие исследователи считают, что ключ к решению проблемы АГ необходимо искать на популяционном уровне [7].

С точки зрения медицинской генетики АГ представляет собой полигенное заболевание, развитие которого определяется взаимодействием множества генов и разнообразных факторов окружающей среды [8, 9]. Групповые антигены крови человека являются наследственными, врожденными свойствами крови, не меняющимися в течение жизни. Они могут являться факторами риска в развитии у человека АГ [10]. Поиск и анализ ассоциаций

разных генетических маркеров с заболеваниями дает возможность судить об участии этих наследственных факторов в развитии болезней [11]. В свою очередь, частота встречаемости подобных ассоциаций указывает на значимость данного признака в развитии патологического процесса. Такие исследования позволяют выявить среди населения группы лиц с фенотипами повышенного риска отдельных заболеваний, что дает возможность разработки системы профилактики [12].

Цель исследования – оценить долю лиц с АГ среди тубаларов и некоренных жителей Турочакского района Республики Алтай с учетом пола и этнической принадлежности, а также провести анализ генетической предрасположенности к заболеванию по системам крови AB0, Rh, MN, P и Kell.

Материалы и методы

По данным Всероссийской переписи населения 2002 г. численность тубаларов в Республике Алтай составила 1533 человека (772 мужчины и 761 женщина) – из них 120 человек проживают в г. Горно-Алтайске, 1413 человек – в селах Республики Алтай. Основная часть тубаларов (998 человек) проживают в Турочакском районе. Местами их компактного проживания являются села Иогач, Кебезень, Тулой, Усть-Пыжа, Дмитриевка, Тондошка, Верх-Бийск, Курмач-Байгол. Сплошным методом на основании поименных списков обследованы 935 жителей указанных поселков.

Выборка состояла из взрослого населения, включающего лиц 18 лет и старше, из них 663 – тубалары: 230 (34,69%) мужчин и 433 (65,31%) женщины. Также обследованы 272 жителя некоренной национальности (90% из них – русские): 92 (33,82%) мужчины и 180 (66,18%) женщин. По полу и возрасту группы статистически значимо не различались. Обследование проводилось в условиях экспедиции, в состав которой вошли специалисты ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – кардиолог, терапевт, дерматолог и офтальмолог. Осмотры проводились по единой программе и стандартным методикам на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов.

Измерение артериального давления проводилось ртутным сфигмоманометром после 10-минутного отдыха двукратно на обеих руках по методике Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (1980 г.) с интервалом в 5 мин. АГ определялась по критериям ВОЗ/Международного общества по артериальной гипертонии 1999 г. Исследование генетических маркеров проводилось по общепринятым методикам на базе лаборатории популяционной генетики человека ФГБУ НИИ КПГПЗ СО РАМН г. Новокузнецка. Определены группы крови систем AB0, полный резус, MN, P, Kell. Объем выборки по разным системам составил от 301 до 425 человек.

По качественным показателям рассчитывался удельный вес (%) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p<0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1.

О силе ассоциации между изучаемыми маркерами и болезнью судили по критерию относительного риска – ОР (Wolf, 1955).

Результаты и обсуждение

Доля лиц с АГ в целом среди обследованного населения Республики Алтай составила 39,3%. Среди мужчин АГ была выявлена у 37,9% респондентов, среди женщин – у 40,0%. Доля лиц с АГ у тубаларов составила 38,6%, у некоренных жителей – 40,8% ($p>0,05$). Среди женщин коренной этнической группы число лиц с АГ выявлено в 39,5% случаев, среди представителей некоренной национальности в 41,1% ($p>0,05$), среди мужчин – в 37,0 и 40,2% случаев соответственно ($p>0,05$). В целом средние значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у тубаларов статистически значимо ниже аналогичных показателей некоренных представителей и составили 130,3±0,8 мм рт. ст. и 83,4±0,5 мм рт. ст. против 137,9±1,5 мм рт. ст. и 85,9±0,7 мм рт. ст. ($p<0,001$). Среди женщин средние значения САД у тубаларок составили 129,9±1,1 мм рт. ст. и были ниже аналогичного показателя некоренных представительниц – 136,9±1,8 мм рт. ст. ($p<0,001$). Статистически значимых различий по среднему значению ДАД выявлено не было: 83,0±0,6 мм рт. ст. и 84,9±0,9 мм рт. ст. соответственно ($p>0,05$). Среди мужчин статистически значимо ниже средние показатели САД и ДАД у представителей коренного этноса по сравнению с некоренным – 131,1±1,3 мм рт. ст. и 84,1±0,8мм рт. ст. против 139,8±2,6 мм рт. ст. и 88,0±1,3 мм рт. ст. ($p<0,001$; $p<0,05$) соответственно.

При анализе распределения групп крови системы AB0 статистически значимых различий среди тубаларов и некоренных жителей Республики Алтай выявлено не было ($p>0,05$); табл. 1.

Анализ распределения резус-антигена D между коренной и некоренной этническими группами выявил среди первых статистически значимую меньшую долю лиц с Rh(-): 5,4 и 12,6% соответственно ($p<0,05$). Выявлены различия в распределении фенотипов системы полного резуса между тубаларами и некоренными жителями. Фенотипы ccDee, CcDee, ccDEe, Ccddee среди некоренной этнической группы статистически значимо встречались чаще, чем среди коренной: фенотип ccDee – 5,5 и 1,7%, CcDee – 33,3 и 20,7%, ccDEe – 11,5 и 5,4%, Ccddee – 3,8 и 0,4% соответственно ($p<0,05$). Напротив, фенотипы CCDee и CcDEe среди тубаларов отмечались чаще, чем среди некоренного населения: 38,0 и 20,1% ($p<0,001$), 21,9 и 11,5% соответственно ($p<0,05$); табл. 2.

Оценка распределения фенотипов системы MN выявила преобладание фенотипа MM среди тубаларов (64,5%) по сравнению с некоренными жителями (43,7%; $p<0,001$). Фенотипы MN и NN статистически значимо чаще встречались среди представителей некоренной этнической группы по сравнению с коренной: 40,4 и 28,5%; 15,9 и 7,0% соответственно ($p<0,05$).

При анализе распределения антигенов системы P и Kell среди коренного и некоренного населения статистически значимых различий выявлено не было. Фенотип P(+) среди тубаларов составил 58,7%, среди некоренных представителей – 59,0% ($p>0,05$), фенотип Kell(+) – 5,0 и 5,6% соответственно.

Распределение генетических маркеров в обеих этнических группах среди здоровых и больных АГ по системе AB0 статистически значимо не различалось. Среди тубаларов 0(I) группа крови встречалась у 40,2% больных респондентов и 38,6% здоровых, A(II) – у 30,4 и 28,6%, B(III) – у 25,5 и 27,1%, AB(IV) – у 3,9 и 5,7% соответственно ($p>0,05$). Среди некоренных представителей фенотипы этой системы распределились следующим образом: 0(I) – у 33,7 и 37,4%, A(II) – у 32,6 и 38,4%, B(III) – у 25,0 и 17,6%, AB(IV) – у 8,7 и 6,6% соответственно ($p>0,05$).

Анализ распределения резус-антигена D между здоровыми и больными лицами обеих этнических групп также не выявил статистически значимых различий: среди тубаларов доля лиц с данным антигеном составила 7,8% у больных АГ и 3,6% у здоровых, среди некоренного населения – 14,1 и 11,0% соответственно ($p>0,05$). У тубаларов выявлен достаточно высокий риск (ОР=2,14) развития АГ среди обладателей группы крови Rh(-) и резистентность к заболеванию (ОР=0,47) у обладателей группы крови Rh(+), однако χ^2 оказался равен лишь 2,12. У некоренных представителей резус-антиген не связан с риском развития заболевания АГ.

В коренной этнической группе выявлены различия в распределении комбинации антигенов системы резус

Таблица 1. Распределение коренных и некоренных жителей по системе АВ0

АВ0	Тубалары (n=242)		Некоренное население (n=183)		*p*
	абс.	%	абс.	%	
0(I)	95	39,3	65	35,5	0,431
A(II)	71	29,3	65	35,5	0,176
B(III)	64	26,4	39	21,3	0,221
AB(IV)	12	5,0	14	7,7	0,252

Таблица 2. Распределение коренных и некоренных жителей по фенотипам системы резус

Фенотипы	Тубалары (n=242)		Некоренное население (n=183)		*p*
	абс.	%	абс.	%	
ccddee	11	4,5	16	8,7	0,079
ccDee	4	1,7*	10	5,5	0,029
CcDee	50	20,7*	61	33,3	0,003
CCDee	92	38,0**	37	20,1	0,0001
CcDEe	53	21,9*	21	11,5	0,005
ccDEe	13	5,4*	21	11,5	0,022
ccDEE	13	5,4	6	3,3	0,301
CCDEE	1	0,4	1	0,6	0,842
CCDEe	2	0,8	1	0,6	0,733
CcDEE	1	0,4	2	1,1	0,407
ccddEe	1	0,4	0	0,0	0,384
Ccddee	1	0,4*	7	3,8	0,010

*$p<0,05$ – достоверность различий между тубаларами и некоренным населением; **$p<0,001$ – достоверность различий между тубаларами и некоренным населением.

Таблица 3. Распределение больных и здоровых лиц обеих этнических групп по фенотипам системы резус (%)

Фенотипы	Тубалары (n=242)				Некоренное население (n=183)			
	Здоровые	Больные АГ	χ^2	OR	Здоровые	Больные АГ	χ^2	OR
ccddee	2,9	6,9	2,18	2,34	8,8	8,7	0,001	0,93
ccDee	1,4	1,9	0,10	1,41	5,5	5,4	0,000	1,03
CcDee	20,0	21,6	0,09	1,12	36,2	30,4	0,70	0,77
CCDee	42,1	32,4	2,40	0,66	20,9	19,6	0,05	0,91
CcDEe	17,2*	28,4	4,40	1,92	11,0	11,9	0,04	0,97
ccDEe	6,4	3,8	0,73	0,59	12,1	10,9	0,07	0,87
ccDEE	7,9*	1,9	4,04	0,23	2,2	4,4	0,67	2,22
CCDEE	0,0	1,0	1,38	0,00	0,0	1,1	0,10	0,00
CCDEe	0,7	1,0	0,51	1,42	0,0	1,1	0,10	0,00
CcDEE	0,7	0,0	0,73	0,00	1,1	1,1	1,00	0,90
ccddEe	0,7	0,0	0,73	0,00	-	-	-	-
Ccddee	0,0	1,0	1,38	0,00	2,2	5,4	1,30	0,25

*$p<0,05$ – достоверность различий между здоровыми и больными АГ.

между здоровыми и больными. Положительная ассоциативная связь с АГ отмечена у лиц, имеющих фенотип CcDEe, так как он статистически значимо преобладал среди больных (28,4%) по сравнению со здоровыми – 17,2% ($p<0,05$, ОР=1,92), резистентность к заболеванию установлена для лиц с фенотипом ccDEE – 7,9% среди здоровых, 1,9% среди больных АГ ($p<0,05$, ОР=0,23). Достаточно высокий риск (ОР=2,34) развития АГ выявлен у лиц с фенотипом ccddee и резистентность к заболеванию (ОР=0,66) – у лиц с фенотипом CCDee, однако χ^2 оказался равен лишь 2,18 и 2,40 соответственно. Среди лиц некоренной национальности различий в распределении фенотипов системы полного резуса между здоровыми и больными АГ выявлено не было ($p>0,05$); табл. 3.

При оценке распределения фенотипов системы MN среди больных и здоровых тубаларов выявлены статистически значимые различия: положительная ассоциативная связь с АГ отмечена среди лиц, имеющих фенотип MN – данный фенотип выявлен у 35,3% больных и 23,6% здоровых ($p<0,05$; ОР=1,78), фенотип NN ассоциирован с резистентностью к развитию заболевания – этот фенотип обнаружен у 2,9% больных и 10,0% здоровых ($p<0,05$; ОР=0,27). Среди лиц некоренной национальности статистически значимых различий по

системе MN между больными АГ и здоровыми выявлено не было.

При анализе распределения антигенов системы P и Kell среди здоровых и больных АГ лиц статистически значимых различий выявлено не было как у тубаларов, так и у некоренных представителей. Среди тубаларов доля лиц с фенотипом P(+) составила 59,4% у больных респондентов и 58,1% у здоровых (p>0,05, χ^2=0,04; ОР=1,1), среди некоренных представителей – 58,7 и 59,3% соответственно (p>0,05, χ^2=0,01; ОР=0,93), с фенотипом Kell(+) – 4,1 и 5,8% (p>0,05, χ^2=0,24; ОР=0,65), 4,3 и 6,9% соответственно (p>0,05, χ^2=0,47; ОР=0,54).

Обсуждение результатов

В результате обследования популяции тубаларов и некоренных жителей, населяющих Республику Алтай, выявили долю лиц с АГ среди мужского и женского населения – 37,9 и 40,0% соответственно. Это согласуется с данными С.А.Шальновой и соавт. (2001 г.), которые установили, что распространенность АГ в сельской местности в России составляет 41,6% у мужчин и 42,4% у женщин [13]. Среди тубаларов и некоренных жителей различий по группам крови выявлено не было. У коренного этноса 0 встречалась в 39,3%, А – в 29,3%, В – в 26,4% и АВ – в 5,0% случаев, у некоренного – 35,5, 35,5, 21,3 и 7,7% соответственно. Похожие данные демонстрируют В.Н.Шабалин и Л.Д.Серова (1988 г.). В России были отмечены группы крови: 0 – в 35,71%, А – в 36,65%, В – в 20,65% и АВ – в 7,0% случаев [14]. Среди тубаларов преобладал фенотип MM (64,5%), по сравнению с фенотипами MN (28,5%) и NN (7,0%) среди некоренных жителей эти показатели составили 43,7, 40,4, 15,9% соответственно. По данным Л.И.Тимошенко и Л.Н.Лавровской (1986 г.), в России фенотип MM встретился у 46,85%, NN – у 12,31% и MN – у 40,84% человек [15]. По данным В.Н.Шабалина и Л.Д.Серовой (1988 г.), фенотип MM обнаружен в 40,83%, NN – в 13,47%, а MN – в 45,28% случаев [14]. Фенотип P(+) среди тубаларов составил 58,7%, среди некоренных представителей – 59,0%. Частота встречаемости фенотипа P(+) составляет 70–78% среди европейцев и 95% среди африканцев [11]. В монголоидных популяциях частота фенотипа P(+) значительно ниже [16]. Фенотип Kell(+) среди тубаларов составил 5,0%, среди некоренных представителей – 5,6%. Частота генов системы Kell широко варьирует у разных народов. В Европе антиген K встречается у 5–10%, у англичан на долю Kell(+) людей приходится 7,72% от общей численности популяции. Он практически отсутствует в монголоидных популяциях и в Австралии, его редко обнаруживают в Африке и Индии [17].

В нашем исследовании взаимосвязи групп крови AB0 с заболеванием АГ выявлено не было в обеих этнических группах. У тубаларов выявлены высокий риск развития АГ для обладателей фенотипа CcDEe и резистентность к этому заболеванию для обладателей фенотипа ccDEE системы резус. Также мы обнаружили статистически значимые различия по системе MN среди больных АГ и здоровых тубаларов: положительная ассоциативная связь с АГ отмечена у лиц, имеющих фенотип MN (данный фенотип у 35,3% больных и 23,6% здоровых), фенотип NN ассоциирован с резистентностью к развитию заболевания (данный фенотип обнаружен у 2,9% больных и 10,0% здоровых). Полученные данные согласуются с результатами В.П.Пузырева и соавт. (1987 г.), которые отметили меньший риск развития АГ при фенотипе NN [18].

Заключение

Доля больных АГ в в Турочакском районе Республики Алтай составила 37,9% среди мужчин и 40,0% среди женщин.

Выявлены этнические различия в распределении групп крови систем резус и MN: доля лиц с группой крови Rh(-) меньше среди тубаларов (5,4%) по сравнению с некоренными представителями (12,6%), фенотипы MN и NN преобладали среди лиц некоренной национальности (40,4% против 28,5% и 15,9% против 7,0% соответственно), а фенотип MM – среди коренной (64,5% против 43,7%).

В коренной этнической группе отмечен риск развития АГ у обладателей группы крови Rh(-), положительная ассоциативная связь с заболеванием для лиц, имеющих фенотип MN, и резистентность у обладателей группы крови Rh(+) и фенотипа NN.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Кардиология в нашей стране. Какой она будет завтра. Креативная кардиология. 2007; 2: 11–9.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. Сердце. 2003; 2: 58–61.
3. Appel LJ. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. J Clin Hypert 2009; 7 (11); 358–68.
4. Lopes AD, Marbers CD, Ezzani M et al. Global and regional burden of disease and risk factors. 2001: systematic analysis of population healh data. Lancet 2006; 367: 1747–57.
5. Nery AB, Mesquita ET, Lugon JR et al. Prehypertension and cardiovascular risk factors in adults enrolled in a primary care programme. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18 (2): 9–223.
6. Chobanion AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–52.
7. Бритов А.Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи. Рос. мед. журн. 1997; 9 (5): 571–6.
8. Agarwal A, Williams GH, Fisher ND, Agarwal A. Genetics of human hypertension. Trends Endocrinol Metab 2005; 16: 127–33.
9. Маркель А.Л. Генетика артериальной гипертонии. Вестн. РАН. 2008; 78: 235–46.
10. Чиныбаева А.А. Распределение эритроцитарных антигенов у больных с церебральным инсультом. Журн. неврологии и психиатрии. 2005; 13: 55–7.
11. Дранник Г.Н., Дизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. Киев, 1990.
12. Артамонова Г.В., Шаталова В.Н. Профессиональные болезни. М., 1996.
13. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
14. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология: Л.: Медицина, 1988.
15. Тимошенко Л.И., Лавровская Л.Н. Полиморфизм системы AB0 и резус-фактора. Врач. дело. 1986; 12: 38–42.
16. Прокоп О., Гелер В. Группы крови человека. М.: Медицина, 1991.
17. Генофонд и геногеография народонаселения. Под ред. Ю.Г.Рычкова. Генофонд населения России и сопредельных стран. Т. 1. СПб.: Наука, 2000.
18. Пузырев В.П., Панфилова В.И., Лемза С.В. Популяционно-генетическое исследование липидов крови у коренного населения Обского Севера. Кардиология. 1: 27–31.

— * —

Летняя школа по артериальной гипертонии 2012 г. в Дублине (Ирландия)

Н.В.Блинова, Е.М.Елфимова
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ

Резюме
Ежегодная летняя школа по артериальной гипертонии (АГ), организованная Европейским обществом по артериальной гипертензии, в этом году проходила в Дублине (Ирландия). На школе обсуждались вопросы эпидемиологии, патофизиологии, диагностики и лечения АГ. Особое внимание уделялось повреждению органов-мишеней при АГ, а также особенностям ведения и лечения АГ в разных группах пациентов.

The 2012 hypertension summer school in Dublin (Ireland)
N.V.Blinova, E.M.Elfimova

Summary
Annual Hypertension Summer School 2012, organized by the European Society of Hypertension, was held in Dublin (Ireland). The following topics on epidemiology, pathophysiology, diagnostics and treatment of arterial hypertension were covered during the school. Particular attention was given to the target organ damage, as well as to the peculiarities of management and treatment of arterial hypertension in various groups of patients.

Сведения об авторах
Блинова Наталия Владимировна – сотр. отд. системных гипертензий ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Елфимова Евгения Михайловна – аспирант отд. системных гипертензий ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Чарующий Дублин с 15 по 20 сентября 2012 г. гостеприимно принял участников летней школы Европейского общества по артериальной гипертонии (АГ). В столице самобытной Ирландии в отеле Herbert Park Hotel (Ballsbridge) собрались 66 молодых ученых из 31 страны мира, а также великолепный коллектив лекторов во главе с председателем летней школы по АГ 2012 A.Stanton (Дублин, Ирландия) и руководителем European Society of Hypertension по образовательной деятельности R.Cifkova (Прага, Чехия).

Профессор A.Zanchetti (Милан, Италия) открыл школу лекций о классификации и показаниях к назначению антигипертензивной терапии: больным АГ 1-й степени с низким или умеренным риском, АГ у пожилых, с высоким нормальным артериальным давлением (АД) с высоким или очень высоким риском (это пациенты с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, инсультом или сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе). Лектор отметил, что АГ не резистентна в дебюте своего развития, поэтому кардиологи должны руководствоваться девизом «чем раньше, тем лучше» при инициации терапии АГ. На фоне неоспоримых преимуществ применения антигипертензивной терапии для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и смертности в настоящее время остаются некоторые неоднозначные аспекты, касающиеся выбора тактики лечения в разных ситуациях. По словам профессора A.Zanchetti, эксперты по АГ могут гордиться тем, что при проведении рандомизированных контролируемых исследований «жесткие точки» для оценки эффективности и безопасности лекарств были впервые использованы при оценке именно антигипертензивных препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией. Однако даже результаты современных метаанализов не всегда бесспорны.

Профессор P.Sleight в своем докладе обратил наше внимание на то, как правильно нужно «читать» и трактовать результаты метаанализов, насколько необходимым является тщательно анализировать критерий выборки исследований.

Актуальной остается проблема поражения органов-мишеней и поиска путей для снижения риска их повреждения. Этому были посвящены сообщения R.Cifkova (Прага, Чехия) и D.Wiliams (Дублин, Ирландия) о поражении головного мозга, V.Maher (Дублин, Ирландия) об эндотелиальной дисфункции и атеросклерозе коронарных артерий, J.Redon (Валенсия, Испания) о поражении почек. В последнем отмечено, что определение функции почек путем расчета скорости клубочковой фильтрации и уровня альбуминурии являются важными маркерами для стратификации риска больных АГ и должны широко использоваться в современной медицинской практике.

Основной темой нескольких последующих докладов являлись вопросы особенностей течения, стратификации риска, диагностики и подходов к лечению АГ у определенных групп больных. В частности, профессор K.Narkiewich (Гданьск, Польша) рассказал о методах диагностики, тактике лечения синдрома обструктивного апноэ сна, а также о его взаимосвязях с АГ и нарушениями ритма. Залогом успешного лечения АГ у такой категории больных является сочетанное применение CPAP-терапии (метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях, CPAP – continuous positive airway pressure), адекватно подобранной медикаментозной терапии и мероприятий по снижению массы тела. R.Sifkova напомнила нам об особенностях ведения и лечения АГ у беременных. В арсенале препаратов для контроля АД остаются метилдопа, лабеталол, блокаторы кальциевых каналов и некоторые представители группы β-блокаторов (атенолол, метопролол). В докладе J.Duggan (Дублин, Ирландия) затронуты актуальные вопросы тактики ведения пожилых лиц с АГ.

Особый интерес вызвал доклад A.Dominiczak (Глазго, Великобритания) о проблеме взаимосвязи генома человека и сердечно-сосудистых заболеваний, где были представлены данные крупномасштабного исследования GWAS (genome-wide association study). Сообщение A.Mahmud (Дублин, Ирландия) было посвящено методам определения жесткости сосудов и ее клинической значимости. В настоящее время жесткость артерий рассматривают как неинвазивный маркер субклинического атеросклероза и независимый предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности.

Инновационный метод лечения АГ – катетерная денервация почечных артерий была освещена в лекции M.Caulfield (Лондон, Великобритания). Результаты рандомизированного контролируемого исследования Symplicity HTN-2 с участием 106 человек показали, что у пациентов с резистентной АГ, которым проводилась почечная денервация, отмечалось снижение АД в среднем на 32/12 мм рт. ст. в течение 6 мес наблюдения. В то же время у пациентов в группе контроля, получавших только медикаментозную терапию, положительной динамики АД не наблюдалось (в среднем АД снизилось на 1/0 мм рт. ст). Общее количество побочных явлений было одинаковым в 2 группах. По данным 3-летнего наблюдения за пациентами, перенесшими процедуру, отмечалось сохранение стабильного эффекта снижения АД. По мнению экспертов, катетерная денервация почечных артерий может занять лидирующие позиции в лечении АГ. Лекционную сессию завершили доклады об эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в Ирландии.

Всем слушателям летней школы заранее были предоставлены материалы запланированных лекций, что дало

возможность развить интересные и насыщенные дискуссии. Дружественная обстановка в летней школе, живой диалог аудитории с лекторами, возможность обсуждения любых аспектов докладов способствуют более обдуманному и эффективному использованию полученных знаний.

Участникам летней школы была предоставлена возможность доложить результаты собственных исследований в виде постерных презентаций или устных докладов. Из России аспирантом отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Е.М.Елфимовой были представлены результаты исследования по оценке состояния иммунного статуса у больных с синдромом обструктивного апноэ сна и АГ.

В один из учебных дней была организована выездная поездка в RCSI Clinical Research Centre, Beaumont Hospital, где научные сотрудники центра не только рассказали участникам об основных методах обследования больных АГ, таких как суточное мониторирование АД, эхокардиография, дуплексное сканирование сонных артерий, определение скорости пульсовой волны и центрального аортального давления, но и продемонстрировали все это на практике. Слушателям была дана возможность лично-го участия в их проведении как в роли исследователя, так и в роли участника эксперимента.

Организаторы летней школы подготовили не только превосходную научную программу, но и позаботились о досуге участников. Впечатлила прогулка по центру Дублина с посещением Тринити-колледжа, который является одним из семи старейших университетов англоговорящего мира, и его известной библиотеки, где хранится один из шедевров кельтского искусства – величайшая рукопись «Книга кельтов», которая была создана с 780 по 830 гг. Ранее ее даже называли «самой прекрасной книгой в мире». Никого не оставила равнодушными живописная пешая прогулка вдоль реки Бойн на севере Дублина. Было организовано посещение купальни «40 футов», где несколько смелых участников, включая нашу коллегу, отважились искупаться в водах Дублинского залива при температуре воды +4°С.

В завершении летней школы 2012 г. организаторы A.Stanton (Дублин, Ирландия) и R.Cifkova (Прага, Чехия) выразили уверенность в скорой встрече на предстоящем Европейском конгрессе по АГ, который пройдет в июне 2013 г. в Милане.

К юбилею ученого секретаря ФГБУ РКНПК Минздрава РФ С.Н.Наконечникова

On the occasion of the birthday of Sergey N.Nakonechnikov

В 2012 г. отметил юбилей Сергей Николаевич Наконечников – доктор медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, профессор кафедры скорой медицинской помощи ФДПО МГМСУ, руководитель отдела новых медицинских информационных технологий, генеральный директор Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, вице-президент благотворительного фонда «Артериальная гипертония», генеральный секретарь Евразийской ассоциации кардиологов.

После окончания Астраханского медицинского института в 1986 г. С.Наконечников работал врачом кардиологом, реаниматологом. В 1990 г. поступил и с успехом окончил ординатуру по кардиологии в РКНПК. В 1995 г. защитил кандидатскую диссертацию, прошел путь от научного сотрудника до руководителя отдела. В 2005 г. Сергей Николаевич был назначен на должность ученого секретаря ФГУ РКНПК. В 2011 г. прошла защита докторской диссертации и по результатам научной работы присвоена степень доктора медицинских наук. С 2012 г. работает в должности профессора кафедры скорой медицинской помощи ФПДО МГСМУ.

Главное направление научной деятельности Сергея Николаевича – изучение проблем артериальной и легочной гипертензии, особенно роли воспалительных механизмов в патогенезе различных форм этого заболевания. Он – автор более 50 научных публикаций, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных журналах.

Такие личные качества Сергея Николаевича, как обязательность, надежность, высокая степень ответственности, а также его увлеченность наукой и не иссякающая энергия, способствуют успехам всей его деятельности.

Всю свою жизнь Сергей Николаевич всецело отдавал и продолжает отдавать себя развитию отечественной кардиологии. Его научные и организационные способности – залог успеха многочисленных мероприятий, конференций, конгрессов, проводимых в нашей стране. Благодаря неутомимой деятельности Сергея Николаевича ширятся и растут контакты отечественных кардиологов с ближним и дальним зарубежьем. При его непосредственном участии в 2006 г. было восстановлено издание бюллетеня ВКНЦ, который теперь выходит под названием «Кардиологический вестник». С.Н.Наконечников является членом редакционной коллегии журналов «Системные гипертензии», «Нефрология», Евразийский кардиологический журнал.

Сергей Николаевич является одним из учредителей Российского общества по артериальной гипертонии. Совместно с Союзом журналистов России организована и проводится работа среди населения РФ по привлечению внимания к проблеме артериальной гипертонии. При участии Сергея Николаевича были сделаны первые шаги по внедрению телемедицины в кардиологию. На высокий уровень поставлена научно-организационная, консультативная и образовательная работа с применением телемедицины. Сергей Николаевич не только известный ученый, но и настоящий семьянин. Большая и дружная семья (трое детей), главой которой он является, – надежный помощник и тыл в его неустанной работе.

Глубокоуважаемый Сергей Николаевич, от всей души поздравляем Вас с юбилеем! Желаем Вам крепкого здоровья и личного счастья! Новых успехов в дальнейшей работе на благо медицины!

Редакция журнала