

имущество в категории стоимость—эффективность перед такими препаратами, как ловастатин, симвастатин и пра-вастатин. Сопоставимый с оригинальным препаратом по своей гиполипидемической эффективности генерик аторвастатина – препарат Тулип – имеет несомненную привлекательность для практического использования в России в связи с меньшими экономическими затратами на его приобретение. Кроме того, препарат Тулип продемонстрировал свою безопасность и хорошую переносимость.

Литература

1. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
2. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–8.
3. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–64.
4. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365–74.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
7. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2005; 326: 1423–9.
8. LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol* 2001; 88: 291–3.
9. Halcox JPJ, Deanfield JE. Beyond the Laboratory Clinical Implications for Statin Pleiotropy. *Circulation* 2004; 109 (suppl. II): II-42–II48.
10. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH et al. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation* 2003; 107: 2185–9.
11. Белоусов ЮБ, Грацианский НА, Бекетов АА. Оценка фармакоэкономической эффективности аторвастатина (липрипифара) при вторичной профилактике ИБС. *Качествен. клин. практик.* 2002; 1: 62–70.
12. McNamara JR, Cole TG, Contois JH et al. Immunoseparation method for measuring low-density lipoprotein cholesterol directly from serum evaluated. *Clin Chem* 1995; 41: 232–40.
13. Sever PS, Dahlöf B et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
14. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Eng J Med* 2005; 352: 1425–35.
15. Cannon CP, Braungard E, McCabe CH et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Trombosis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004; 350: 1495–504.
16. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893–900.
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbaum P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
18. Grundy SM, Cleeman JL, Bailev Merz CN et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.

Выбор лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии у работников крупного промышленного предприятия

Г.Н.Провоторова, В.Б.Максименко, Л.Г.Боякова, Т.А.Турыгина, Г.В.Пугачева, А.Д.Кононыхина, Л.П.Михайлова

**Клиническая медико-санитарная часть ОАО “Новолипецкий металлургический комбинат”,
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко**

Лекарственная терапия остается базисным методом лечения у большинства больных артериальной гипертензией (АГ). Рациональный выбор медикаментозного средства является основой достижения положительных результатов лечения. Согласно последним данным [1] в России недостаточно применяются современные классы антигипертензивных препаратов, такие как диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы медленных кальциевых каналов. Вместе с тем комбинированное лечение с назначением двух препаратов, одним из которых является диуретик, необходимо не менее чем 90% больных гипертонией. Исследование ALLHAT, в котором изучены 33 357 больных АГ [2], показало, что начальная гипотензивная терапия, основанная на применении тиазидных диуретиков, в большей степени снижает частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем оставальные препараты. В 7-м докладе Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии [3] рекомендовано при неосложненной форме заболевания в качестве начальной терапии применять тиазидные диуретики в виде монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами. Отечественные исследователи [4] также считают, что во многих случаях вместо последовательной монотерапии нужно сразу назначать комбинированный антигипертензивный препарат, отда-

вая предпочтение специально созданным для начальной терапии медикаментам. В то же время для лечения развернутой стадии гипертонической болезни комбинированная лекарственная терапия обязательна [5]. Одним из современных антигипертензивных препаратов является нолипрел. Его эффективность показана в Российском многоцентровом исследовании ЭТАЛОН, где изучалась эффективность и переносимость лечения нолипрелом у пациентов с мягкой и умеренной АГ [2]. Существенным отличием нолипрела от других комбинированных препаратов является использование его компонентов в более низких дозах, чем те, которые применяются в виде монотерапии. В 1 таблетке нолипрела содержится 2 мг ИАПФ периндоприла и 0,625 мг тиазидоподобного диуретика индапамида. В случае более тяжелого течения АГ и там, где эффективность нолипрела недостаточна, может быть назначена полнодозовая комбинация нолипрел форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида).

При выборе оптимальных антигипертензивных средств лечения в условиях крупного промышленного предприятия следует также учитывать такие особенности пациентов, как возраст, пол, длительность заболевания и другие данные анамнеза. Такие результаты могут быть получены при эпидемиологическом исследовании заболеваемости гипертонической болезнью.

Цель исследования – изучить эпидемиологические особенности распространенности АГ и провести клиничес-

кую оценку применения антигипертензивного препарата "Нолипрел" в лечении АГ у работников ОАО "Новолипецкий металлургический комбинат".

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологические особенности АГ у работников ОАО "Новолипецкий металлургический комбинат".

2. В условиях кардиологического стационара исследовать клиническую оценку эффективности препарата "Нолипрел".

3. Провести клиническую апробацию лечения АГ у амбулаторных больных в поликлинике клинической медико-санитарной части ОАО "Новолипецкий металлургический комбинат".

Материал и методы

Всего обследовано 2286 человек. Проведено три серии исследований. В первой, *эпидемиологической*, серии изучены особенности распространенности артериальной гипертензии. Обследовано 1689 работников шести подразделений ОАО "Новолипецкий металлургический комбинат". Во второй, *клинической*, серии обследовано 28 стационарных больных гипертонической болезнью. Во время стационарного лечения для терапии нолипрелом были выбраны больные с мягкой и умеренной АГ, относящиеся к низкой и средней степени риска. Больные получали по 1 таблетке нолипрела в сутки. В качестве препарата сравнения использовали эналаприл в дозе 10 мг. В третьей, *амбулаторной*, серии исследований изучена эффективность лечения артериальной гипертензии у 569 больных, из них 297 получали нолипрел и 272 – гипотиазид.

У всех обследованных проводилось измерение артериального давления (АД) с помощью сфингоманометра в положении больного сидя. В стационарных условиях измерение проводилось 4 раза в сутки. При поступлении больных в стационар измерялось исходное АД, на "пике", в конце действия нолипрела и эналаприла. Исследование повторяли при выписке из стационара. Кроме того, осуществлялось суточное мониторирование АД (СМАД). Согласно международным критериям ВОЗ – МОГ [5] АГ диагностировали при систолическом АД (САД) 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолическом АД (ДАД) 90 мм рт. ст. и выше у лиц, не получавших антигипертензивную терапию. Стратификацию по степени риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт и инфаркт миокарда, больных АГ проводили согласно рекомендациям, разработанным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов [5].

Результаты и обсуждение

Эпидемиологические аспекты выбора антигипертензивного препарата

Среди 1689 обследованных АГ была обнаружена у 887 (52,5%) человек. Только у 47 (2,8%) из них была диагностирована симптоматическая гипертензия. Диагноз был установлен впервые у 602 (67,9%) обследованных работников комбината. У лиц юношеского возраста (16–20 лет), случась АГ не обнаружено.

Максимальная частота заболевания выявлена у лиц 40–49 лет обоего пола (табл. 1). Далее по частоте гипертония обнаруживалась в возрасте 30–39 и 50–59 лет. В старших и младших группах она встречалась значительно ре-

Таблица 1. Распределение больных АГ по возрасту

Возраст, годы					
21–29	30–39	40–49	50–59	старше 60	
Общая группа, абр. (%)	68 (7,7)	200 (22,6)	395 (44,5)	222 (25)	2 (0,2)
Женщины, абр. (%)	28 (5,3)	113 (21,6)	251 (47,9)	130 (24,9)	2 (0,4)
Мужчины, абр. (%)	24 (6,6)	85 (23,4)	164 (45,2)	90 (24,8)	–

Нолипрел® форте

ПЕРИНДОПРИЛ 4 мг + ИНДАПАМИД 1,25 мг

1 таблетка в день/
1 упаковка в месяц

Таблица 2. Результаты стратификации по степени риска больных АГ

	Степень риска			
	низкая	средняя	высокая	очень высокая
Общая группа, абс. (%)	291 (33,6)	450 (52)	100 (11,6)	24 (2,8)
Женщины, абс. (%)	209 (40)	239 (45,7)	55 (10,5)	20 (3,8)
Мужчины, абс. (%)	66 (18,1)	226 (62,1)	62 (17)	10 (2,8)

Таблица 3. Изменения АД (в мм рт.ст.) при лечении нолипрелом и эналаприлом

Показатель	Нолипрел	Эналаприл
САД исходное	163,1 ± 4,3	160,7 ± 2,21
ДАД исходное	103,1 ± 2,39	93,0 ± 1,23
САД пиковое	141,9 ± 5,6	144,7 ± 2,79
ДАД пиковое	92,7 ± 3,61*	85,3 ± 1,62
САД в конце действия	148,5 ± 7,05	152,7 ± 2,03
ДАД в конце действия	96,2 ± 3,11	89,7 ± 1,36
САД при выписке	128,0 ± 2,5	133,3 ± 1,22
ДАД при выписке	80,5 ± 0,5	82,3 ± 0,93
Нормализация АД, дни	4,3 ± 0,82	6,7 ± 0,4

* Достоверно по сравнению с исходным уровнем АД.

Таблица 4. Результаты стратификации по степени риска больных АГ в поликлинике

Препарат	Степень риска, %			
	легкая	средняя	высокая	очень высокая
Нолипрел	42,9	54,4	0,7	2
Гипотиазид	36,7	61,7	0,8	0,8

же. Следовательно, прежде всего при выборе тактики лечения гипертонической болезни необходимо ориентироваться на работников комбината в возрасте от 30 до 59 лет. Учитывая, что у 67,9% из числа обследованных работников комбината АГ была установлена впервые, выбор адекватного лекарственного препарата особенно актуален.

У больных гипертонической болезнью важным является выяснение прогноза заболевания. В настоящее время он проводится на основе стратификации степени риска возникновения осложнений, в том числе и угрожающих жизни. Признаено, что важными критериями является не уровень повышения АД, а наличие основных и дополнительных факторов риска, поражений органов-мишней (гипертоническая болезнь II стадии) и ассоциированных клинических состояний (гипертоническая болезнь III стадии). На основе Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов [5] была осуществлена стратификация степени риска АГ у работников ОАО "Новолипецкий металлургический комбинат".

Чаще других встречались больные со средней степенью риска (табл. 2), причем эта тенденция была заметнее у мужчин. Для установления средней степени риска необходима мягкая (140–159/90–99 мм рт. ст.) или умеренная АГ (160–179/100–109 мм рт. ст.) и наличие 1–2 факторов риска (кроме сахарного диабета). Низкая степень риска в 3 раза чаще встречалась у женщин, чем у мужчин (см. табл. 2). Критерием ее диагностики является только наличие мягкой АГ. Больные с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений среди женщин встречались заметно реже, а среди мужчин приблизительно с такой же частотой, как и больные с низким риском (см. табл. 2). В то же время больные с очень высоким риском превалировали среди женщин, но их число было незначительным. Следовательно, среди обследованных работников ОАО "Новолипецкий металлургический комбинат" с АГ значительно чаще встречаются лица со средней и низкой степенью риска осложнений данного заболевания. Из общего числа обследованных (741 человек) 92,9% составляют больные АГ. Для больных, относящихся к данным степеням риска, характерна изолированная мягкая или умеренная гипертензия в сочетании с одним или двумя факторами риска.

Клинические аспекты выбора антигипертензивного препарата

В табл. 3 представлены сравнительные данные АД больных, получавших нолипрел и эналаприл. В начале курса лечения нолипрелом САД и ДАД достоверно уменьшились на 13 и 10% соответственно, при терапии эналаприлом – на 10 и 8,3% соответственно (см. табл. 3). Воздействие изучаемых препаратов на САД в начале курса лечения было значимым у 100% обследованных, тогда как на ДАД – у 53,9% получавших нолипрел и 86,7% – эналаприл. При выписке из стационара гипотензивная эффективность нолипрела в отношении САД и ДАД установлена у всех пациентов, а у пролеченных эналаприлом ДАД нормализовалась у 93,3% больных. При выписке степень уменьшения давления была достоверно более выраженной при лечении нолипрелом, нежели эналаприлом (см. табл. 3). Нормализация АД при использовании нолипрела наступала на 2,4 дня быстрее, что было статистически достоверно (см. табл. 3).

При изучении эффективности лечения АГ нолипрелом в амбулаторных условиях также были подтверждены преимущества комбинированной медикаментозной терапии, в данном случае по сравнению с мочегонным (гипотиазидом). Среди 569 человек, принявших участие в данном исследовании, преобладали больные с умеренным и низким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (табл. 4).

У большинства больных, пролеченных нолипрелом (62,1%), гипотензивное действие препарата проявилось на первый день лечения, гипотиазидом – на четвертый (36,5%). Нормализация АД под влиянием нолипрела происходила на третий (36%) и четвертый (43,6%) день приблизительно также, как и в ответ на применение гипотиазида. Число больных с нормализовавшимися АД составило при лечении нолипрелом 79,6%, гипотиазидом – 65,6%. Желание продолжить лечение АГ подтвердили 81,8% пациентов, получавших нолипрел, и 76,9% – гипотиазид.

Проведенное исследование показало, что среди лиц трудоспособного возраста, работающих на крупном промышленном предприятии, преобладают умеренная и мягкая формы АГ, определяющие умеренную и низкую степень риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений данного заболевания. Данный факт обосновывает применение современных комбинированных антигипертензивных препаратов у большинства больных обследуемого контингента. На начальном этапе развития гипертонической болезни не всегда ясно, каким из патогенетических механизмов обусловливается возникновение гипертонии: повышенной активностью симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновой систем или увеличением объема циркулирующей крови. В связи с этим при применении комбинации двух антигипертензивных препаратов с разным механизмом действия имеются определенные преимущества по сравнению с монотерапией. Известно также, что лечение одним препаратом снижает АД ниже 140/90 мм рт. ст. не более чем у 50–60% больных даже с мягкой АГ [7]. Результаты клинической апробации амбулаторного лечения АГ гипотиазидом в амбулаторных условиях подтверждают этот вывод. Для снижения ДАД до 85 мм рт. ст. и ниже у 65% больных требуется назначение комбинированного антигипертензивного препарата [8]. Результаты применения нолипрела при лечении мягкой и умеренной АГ в стационаре подтвердили эти выводы. Исходный уровень ДАД в данной группе больных был достоверно выше на 10 мм рт. ст., чем у больных, получавших

энаприл. В конце стационарного лечения средняя величина ДАД была ниже у пациентов, пролеченных полипропиленом. Необходимо отметить, что месячный курс лечения полипропиленом нормализовал АД у 81,1% обследованных. Это выше, чем в многоцентровом исследовании ЭТАЛОН [6], когда за 1-й месяц лечения нормализация АД отмечена у 64%, за 4 мес – у 76,3% и за 6 мес – у 85,7% обследованных пациентов. Отсутствие 100% положительного эффекта указывает на необходимость индивидуального подхода к медикаментозной терапии у 19% даже с умеренной и мягкой АГ.

Таким образом, фиксированные комбинации низких доз лекарственных препаратов могут быть лекарственными средствами первой линии в лечении гипертонической болезни. При отсутствии положительного клинического эффекта в течение месяца необходим индивидуальный подбор антигипертензивных препаратов либо увеличение дозировок в комбинации до терапевтических.

- Литература**
1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. Тер. арх. 2003; 4: 5–11.
 2. Сравнительная эффективность гипотензивных препаратов разных классов: результаты исследования MIGHT (Antihypertensive and Irbesartan Treatment to Prevent Heart Attack Trial) и их критический анализ. Доказательная кардиол. 2003; 1: 22–6.
 3. Заседание доклад Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертонии: новые клинические рекомендации. Доказательства кардиол. 2003; 1: 39–47.
 4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Саченко М.В. и др. Подходы к комбинированные антигипертензивные препараты для начальной терапии гипертонической болезни? Кардиология 2001; 6: 80–7.
 5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Международного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). Клин. фармакер. 2000; 3: 1–22.
 6. Оганян Р.Г., Небиериадзе Д.В. и группа исследователей. Клиническая эффективность полифазы при лечении артериальной гипертонии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология 2004; 3: 66–9.
 7. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. Am J Hypertens 1993; 27(6): 713–24.
 8. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.

Антагонисты АТ₁-рецепторов и состояние микроциркуляции у больных гипертонической болезнью: еще одна мишень для терапии?

В.И.Подзолков, В.А.Булатов, Е.А.Сон

Кафедра факультетской терапии №1 Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова

Введение

В последние годы крупномасштабные исследования показали, что антигипертензивная терапия позволяет существенно снизить риск сосудистых осложнений артериальной гипертензии – АГ (острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца – ИБС, гипертензивной нефропатии), улучшив состояние органов-мишеней и даже способствовать их обратному развитию. Появился термин “beyond the blood pressure control”, означающий, что органопротективный эффект препарата обусловлен не только и не сколько гипотензивным действием, сколько его дополнительными свойствами. Одним из объяснений органопротективного эффекта антигипертензивных препаратов может быть позитивное влияние на состояние микроциркуляции, обратное развитие ремоделирования капиллярного русла.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния антагониста ангиотензиновых (АТ₁) рецепторов валсартана на состояние микроциркуляции у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы

Обследовано 20 больных (12 мужчин, 8 женщин) ГБ II стадии мягкого и умеренного течения без сопутствующей кардиальной патологии. Средний возраст составил 54,1±11,0 лет, длительность заболевания – 12,7±7,5 лет.

В исследование не включали больных с I и III стадиями ГБ, симптоматической АГ, АГ тяжелого или кризового течения, выраженным нарушением функции почек (уровень креатинина крови >2,4 мг%) и печени (повышение активности АЛАТ и/или АсАТ в 2 раза и более выше верхней границы нормы), гипо- или гиперкалиемией.

За 7–10 дней до начала исследования отменяли все антигипертензивные препараты. На фоне отмены антигипертензивной терапии измеряли артериальное давление (АД) в положении сидя, проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследовали состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции. После этого назнача-

ли валсартан (препарат “Диован”) в суточной дозе 80 мг. Доза препарата оставалась фиксированной на весь период исследования. Через 8 нед периода наблюдения повторно измеряли офисное АД, проводили СМАД, исследовали состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции.

Критериями эффективности терапии считали достижение целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) либо снижение систолического АД (САД) и/или диастолического (ДАД) на 10% или более от исходного уровня.

СМАД проводили с помощью аппарата ТМ-2421 (АНД, Япония), осуществляющего регистрацию одновременно аускультивным и осциллометрическим методами. Исследование начинали в 9:00–11:00 ч. Измерения осуществляли каждые 20 мин в дневное время (07:00–22:30) и 30 мин – в почной период (23:00–06:30). По данным СМАД, анализировали усредненные показатели САД, ДАД, частоту сердечных сокращений (ЧСС) в периоды бодрствования, сна и за сутки в целом, вариабельность АД (стандартное отклонение САД и ДАД), степень ночного снижения (СНС) АД (процент снижения АД в почные часы), гипертоническую нагрузку (доля измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы в общем числе регистраций). Нормальными значениями считали АД ниже 130/80 мм рт.ст. за сутки, ниже 140/90 мм рт. ст. днем и ниже 120/70 мм рт.ст. ночью.

Центральную гемодинамику изучали посредством эхокардиографического исследования сердца на аппарате МК-500 (США). Во время исследования определяли конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки, фракцию выброса, ударный объем левого желудочка, ЧСС. На основании этих показателей рассчитывали среднегемодинамическое АД (срАД), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Исследование микроциркуляции проводили методом лазерной допплеровской флюометрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПО “Лазма”, Россия). В ходе компьютерной об-