

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

В этом номере:

Недостаточная приверженность
к лечению артериальной гипертензии:
причины и пути коррекции

Менопаузальный метаболический
синдром (современное состояние проблемы)

Кризисы при гипертонической болезни вчера
и сегодня

Предпосылки к изучению
сердечно-сосудистых эффектов
производных фуллерена

Роль артериальной гипертонии
в структуре и исходах госпитализаций
многопрофильного скоромошного
стационара

Роль жизненного истощения в развитии
артериальной гипертензии у мужчин
25-64 лет (эпидемиологическое исследование
на основе программы ВОЗ "MONICA")

Коронарный резерв и сократительная
способность миокарда у больных
ишемической болезнью сердца и артериаль-
ной гипертензией до и после прямой
реваскуляризации миокарда

АЛБТАИР - АЛБбарел: эффективность
и переносимость при Артериальной
гипертензии

АСТОН
Новое мировое исследование
продемонстрировало дополнительную
пользу длительно действующего нифедипина

ВИНИТИ



J04708188

03.12.2004

ТО•БК•ЦЭ•НФ•

Я: БИ

Том 10, № 3, 2004

ISSN 1607-419X

9/9

НОВЫЙ препарат MSD

Производится фирмой
MERCK SHARP & DOHME B.V.,
Харлем - Нидерланды

КО-РЕНИТЕК® 20/12,5 мг
(эналаприла малеат/гидрохлортиазид, MSD)



Производится фирмой
MERCK SHARP & DOHME B.V.,
Харлем - Нидерланды

КО-РЕНИТЕК® 20/12,5 мг
(эналаприла малеат/гидрохлортиазид, MSD)



14 таблеток
MERCK SHARP & DOHME

один раз в день

КО-РЕНИТЕК®†

20/12,5 мг

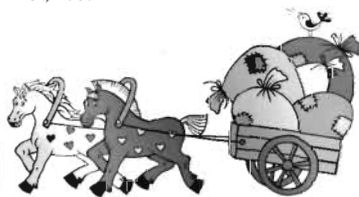
(эналаприла малеат, гидрохлортиазид, MSD)

- ◆ Оригинальный комбинированный препарат для лечения артериальной гипертензии¹
- ◆ Предотвращает подъем АД в утренние часы²
- ◆ Хороший профиль переносимости¹
- ◆ Удобный дозовый режим: 1 таблетка 1 раз в день²

– Инструкция для специалистов по применению препарата Ко-Ренитек, 2000

† – Oigman W. et al: Adv. Ther. 12(2): 102-110, 1995

ДВЕ СИЛЫ



в борьбе с гипертензией



Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с проспектом для врачей

† – Торговая марка MERCK, SHARP & DOHME IDEA, INC. Whitehouse Station, N.J., USA

121059, Москва, пл. Европы, 2, гостиница «Славянская-Радиссон»

www.msd.ru

05-2005-CRN-04-RUCB-012-J



Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова
НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ РФ
Гипертензивная лига им. Г.Ф. Ланга
Всероссийское научное общество кардиологов

Редакционная коллегия

Главный редактор
Е.В. Шляхто

Зам. главного редактора
И.Е. Чазова
Зам. главного редактора
В.А. Цырлин

Ответственный секретарь
А.О. Конради

Секретарь
Е.К. Шаварова

Е.И. Баранова, С.А. Бойцов,
А.С. Галявич, С.В. Недогода,
Н.Н. Петрищев, С.Б. Шустов,
В.Н. Хирманов

Редакционный совет
Г.П. Арутюнов (Москва)
И.Н. Бокарев (Москва)
Б.Б. Бондаренко
(Санкт-Петербург)
В.Б. Брин (Владикавказ)
В.С. Волков (Тверь)
Е.М. Евсиков (Москва)
Р.А. Карпов (Томск)
Л.Б. Лазебник (Москва)
В.И. Маколкин (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
Л.Н. Мингазетдинова (Уфа)
В.С. Моисеев (Москва)
Р.Г. Оганов (Москва)
Е.В. Ощепкова (Москва)
А.В. Панов
(Санкт-Петербург)
Ю.В. Постнов (Москва)
С.И. Рябов
(Санкт-Петербург)
Г.И. Симонова
(Новосибирск)
С.К. Чурина
(Санкт-Петербург)
С.А. Шальнова (Москва)
Б.И. Шулуто
(Санкт-Петербург)
Дж.А. Стессен (Бельгия)
Г.Л. Эллиот (Шотландия)

Editorial board

Editor-in-Chief
Ye.V. Shlyakhto

Vice editor
I.Ye. Chazova
Vice editor
V.A. Cirlin

Editorial manager
A.O. Conradi

Editorial secretary
Ye.K. Shavarova

Ye.I. Baranova, S.A. Boitsov,
A.S. Galyavich,
S.V. Nedogoda, N.N. Petrizhev,
S.B. Shustov, V.N. Khirmanov

Editorial council
G.P. Arutunov (Moscow)
I.N. Bokariov (Moscow)
B.B. Bondarenko
(Saint-Petersburg)
V.B. Brin (Vladikavkas)
V.S. Volkov (Tver)
Ye.M. Evsikov (Moscow)
R.A. Karpov (Tomsk)
L.B. Lazebnik (Moscow)
V.I. Makolkin (Moscow)
A.I. Martinov (Moscow)
L.N. Mingazetdinova (Ufa)
V.S. Moiseev (Moscow)
R.G. Oganov (Moscow)
Ye.V. Oschepkova (Moscow)
A.V. Panov (Saint-Petersburg)
Yu.V. Postnov (Moscow)
S.I. Riabov (Saint-Petersburg)
G.I. Simonova
(Novosibirsk)
S.K. Churina (Saint-Petersburg)
S.A. Shalnova (Moscow)
B.I. Shulutko
(Saint-Petersburg)
J.A. Steassen (Belgium)
H.L. Elliot (Scotland)

Издательский дом
"Медиа Медика"

Почтовый адрес:
Москва, 127055, а/я 37
Адрес редакции:
125047, Москва,
ул. 1-я Брестская, д.15
телефон отдела подписки:
(095) 995 5192 (с 9.00 до 12.00)
телефон/факс редакции:
(095) 234 3784
E-mail:
media@consilium-medicum.com

Директор издательства
С.А. Дроздовская

Главный редактор издательства
П.В. Морозов

Зам. главного редактора
издательства
Б.А. Филимонов

Директор по маркетингу
и продажам
Т.Л. Скоробогат

Арт-директор издательства
Э.А. Шадзевский

Дизайнер
Д.А. Антонова

Отдел рекламы
Л.А. Лемешева
Н.М. Ливенская
С.Ю. Шульгина

Ответственный секретарь
Л.Н. Данилова

Рук. отдела распространения
Э.А. Батова

Отдел распространения
О.В. Рыжач

Бухгал.
Н.А. Гвиниашвили
В.Ф. Зелицкая

ООО Издательский дом
"Медиа Медика"
Л.Г. Исаенко

Бесплатная тематическая рассылка
по специалистам

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов

Тираж: 20 000

ISSN 1607-419X

© 2004. Издательский дом «Медиа Медика»



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ	
Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции	
А.О.Конради, Е.В.Полуничева	137
Менопаузальный метаболический синдром (современное состояние проблемы)	
Д.А.Аничков, Н.А.Шостак	143
Кризисы при гипертонической болезни вчера и сегодня	
А.П.Голиков	147
Предпосылки к изучению сердечно-сосудистых эффектов производных фуллерена (литературный обзор)	
А.В.Сыренский, М.М.Галагудза, Е.И.Егорова	151
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Роль артериальной гипертензии в структуре и исходах госпитализаций многопрофильного скоромошного стационара	
Н.Ф.Плавун, В.В.Степанова, Ю.Л.Караулова, Ю.В.Котовская, Ж.Д.Кобалава, В.С.Моисеев	155
Роль жизненного истощения в развитии артериальной гипертензии у мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ "MONICA")	
В.В.Гафаров, Е.А.Громова, И.В.Гагулин, А.В.Гафарова	158
Коронарный резерв и сократительная способность миокарда у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией до и после прямой реваскуляризации миокарда	
Е.И.Архипова, С.К.Чурина	160
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
АЛТАИР – АЛБарел: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии	
Е.В.Шляхто, А.О.Конради	163
ACTION	
Новое мировое исследование продемонстрировало дополнительную пользу длительно действующего нифедипина	
	165
REVIEWS	
Inadequate compliance in the treatment of arterial hypertension: causes and ways of correction	
A.O. Konradi, Ye.V. Polunicheva	137
Menopausal metabolic syndrome: state-of-the-art	
D.A. Anichkov, N.A. Shostak	143
Hypertensive crises yesterday and today	
A.P. Golikov	147
Prerequisites for the study of cardiovascular effects of fullerene derivatives (a review of literature)	
A.V. Syrensky, M.M. Galagudza, Ye.I. Yegorova	
ORIGINAL ARTICLES	
The role of arterial hypertension in the pattern and outcomes of hospitalizations at a multidisciplinary emergency care hospital	
N.F. Plavunov, V.V. Stepanova, Yu.L. Karaulova, Yu.V. Kotovskaya, Zh. Kobalava, V.S. Moiseyev	155
The role of life exhaustion in the development of arterial hypertension in 25-64-year-old men: Epidemiological survey based on the WHO program "MONICA"	
V.V. Gafarov, Ye.A. Gromova, I.V. Gagulin, A.V. Gafarova	158
Coronary reserve and myocardial contractility before and after direct myocardial revascularization	
Ye.I. Arkhipova, S.K. Churina	160
CLINICAL STUDY	
ALTAIT versus ALBarel: efficiency and tolerance in arterial hypertension	
Ye.V. Shlyakhto, A.O. Konradi	163
ACTION	
New global study has demonstrated an additional benefit of prolonged-acting nifedipine	
	165

Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции

Рус.

137-143

А.О.Конради, Е.В.Полуничева
НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

И самое лучшее лекарство не поможет больному, если он отказывается его принять
М.Сервантес

Приверженность к лечению (комплаентность) – это степень соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача [1]. В узком смысле под комплаентностью в лечении артериальной гипертензии (АГ) понимают корректный прием антигипертензивных препаратов (не менее 80% должного). Прием некорректной дозы рекомендованных препаратов или их прием в некорректное время, пропуски в приеме и/или отказ от лечения представляют собой различные формы нарушения приверженности. Как правило, наиболее частым вариантом недостаточной комплаентности является прием недостаточных доз лекарств и пропуски в течение 2–3 дней [1].

Связь между успехом в лечении АГ и приверженностью больного к терапии не вызывает сомнения [2]. Вероятность успешной нормализации артериального давления (АД) напрямую зависит от регулярности приема антигипертензивных препаратов. Однако несмотря на постепенное осознание важности соблюдения комплаентности и врачами, и пациентами, проблема приверженности к терапии остается нерешенной. Сегодня мы можем констатировать, что около половины назначенных лекарственных препаратов при хронических заболеваниях реально не принимаются пациентами [3].

Актуальность проблемы подтверждена прогностическими исследованиями, выполненными относительно недавно, которые продемонстрировали связь между недостаточной приверженностью к лечению и сердечно-сосудистым риском. В одном из них оценивали течение АГ и повторные госпитализации у больных (113 пациентов), которые были госпитализированы по поводу АГ. Длительность наблюдения составила 18 мес, в течение которых оценивали приверженность к терапии (на основании счета принятых таблеток). Количество пропусков в терапии у больных, которые были госпитализированы повторно, составило 39% (28 пациентов), что было существенно больше в сравнении с больными, которые не нуждались в повторной экстренной госпитализации (11%, $p < 0,05$) [4]. В другом исследовании оценивали экономическую сторону вопроса – стоимость лечения АГ в течение 1 года после начала антигипертензивной терапии. В исследование были включены 6419 больных старше 40 лет. При этом 5504 (86%) больных прекратили прием препаратов за оцениваемый период, что сопровождалось увеличением стоимости их лечения за счет госпитализаций и осложнений на 873 дол. США в год по сравнению с теми 915 больными, которые следовали полученным рекомендациям [5]. Это исследование еще раз продемонстрировало, что лечение АГ является экономи-

чески выгодным, а его успех зависит от приверженности больного к лечению.

Кроме этого, следует учитывать то, что плохая приверженность к лекарственному лечению, как правило, подразумевает и плохую приверженность в отношении немедикаментозных методов лечения, что еще более препятствует снижению АД [6]. Наконец, недостаточная приверженность к лечению, сопровождающаяся частой отменой и последующим возобновлением лечения, увеличивает вероятность осложнений, связанных с первой дозой приема препаратов и синдромом отмены [1].

Методы оценки приверженности к лечению

Плохая приверженность к лечению является одной из основных причин недостаточного контроля АД. Если у пациента не наблюдается ответа на назначаемую терапию, врачу необходимо определить, является ли больной действительно резистентным к терапии, или он недостаточно комплаентен.

К сожалению, достаточно надежного метода, который позволял бы оценивать приверженность к лечению в повседневной практике, не существует. Принципиальным моментом является то, что АД в достаточной мере не может служить отражением приверженности к лечению [7]. Прежде всего даже у чрезвычайно комплаентного больного возможна резистентность к назначенной терапии, тогда как у ряда больных может иметь место снижение или даже нормализация АД при условии плохого соблюдения рекомендаций по лечению. Однако, другие объективные данные в виде снижения АД, изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС), динамики массы тела все же могут служить дополнительным косвенным признаком хорошего или плохого следования рекомендациям. В частности, уменьшение ЧСС отражает регулярность приема β -блокаторов и увеличения физической активности [1].

Методы оценки комплаентности приведены в табл. 1. Если пациент достаточно открыт при разговоре или активно возражает против проводимого лечения, то соблюдение комплаентности может быть легко оценено при непосредственном опросе. Однако объективная информация не будет получена в случае, если у больного имеется какая-то причина скрывать несоблюдение рекомендаций по приему препаратов. В качестве таких причин чаще всего выступает наличие обстоятельств, приводящих к желанию больного продемонстрировать неэффективность терапии. Подобные факторы могут быть чрезвычайно разнообразны (от простого желания получить группу инвалидности до сложных психологических проблем, связанных с «уходом в болезнь» и манипулированием поведением близких людей). В такой ситуации прямой вопрос не имеет смысла и необходимы более объективные методы оценки приверженности. Кроме этого, пациент может скрывать перерывы в лече-

Таблица 1. Методы оценки приверженности к лечению

Метод	Преимущества	Недостатки
Прямой вопрос Счет препаратов	Простота Относительная простота	Необъективность Нет информации об истинно принятых препаратах и соблюдении режима приема
Измерение концентрации препаратов или их метаболитов в крови (или в моче)	Доказательство приема препарата	Техническая сложность Высокая стоимость Отсутствие данных о регулярности приема
Электронные мониторы	Информация о режиме приема Ежедневный мониторинг	Техническая сложность Высокая стоимость Отсутствие доказательства истинного приема препаратов

нии и несоблюдение других рекомендаций в силу боязни навредить на себя гнев со стороны лечащего врача или расстроить последнего, что также нередко служит причиной не вполне откровенного ответа на вопросы, касающиеся приверженности к лечению. Иллюстрацией такого поведения служит так называемый феномен зубной щетки, который выражается в том, что больные лучше соблюдают рекомендации по приему препаратов накануне визита к врачу, подобно тому, как мы особенно тщательно чистим зубы перед походом к стоматологу. Таким образом, расспрашивая больного, мы нередко можем получить ту информацию, которую хотим услышать, а не ту, что отражает действительность [1].

Косвенными признаками хорошей или плохой приверженности служит отношение больного к тем записям, которые были сделаны врачом в качестве назначений, ведение дневника самоконтроля АД, отметки на нем приема препаратов и т.д. Существуют наблюдения о том, что самым ранним признаком ухудшения комплаентности служит прекращение больными занесения информации о приеме препаратов в индивидуальный дневник [1]. В ряде случаев может быть полезной беседа с родственниками (или соседями по палате). Наконец, следует помнить о том, что плохая приверженность к лечению – скорее норма человеческого поведения, чем какая-то личная особенность. Больные могут просто не отдавать себе отчет в том, что они плохо соблюдают предписанные рекомендации по приему препаратов, особенно если речь идет о многократном приеме в течение суток. Для того чтобы повысить информативность опроса больных в отношении приверженности к лечению создаются специализированные вопросники и шкалы оценки приверженности. Они, как правило, включают в себя не только вопросы, имеющие непосредственное отношение к соблюдению рекомендаций по приему препаратов и немедикаментозных методов лечения, но и вопросы общепсихологического характера, касающиеся готовности больного к взаимодействию, ответственности, следованию советам и т.д. Некоторые из таких шкал сегодня уже валидизированы и рекомендованы к широкому применению [8].

Одним из самых простых тестов оценки приверженности к лечению является тест Мориски–Грина [9], который включает 4 вопроса: 1) забывали ли вы когда-либо принять препараты? 2) не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? 3) не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо и 4) если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли вы следующий прием? Комплаентными согласно данному тесту являются больные, набирающие 4 балла, некомплаентными – менее 3. Иногда могут иметь смысл дополнительные вопросы, касающиеся того, принимает ли больной препараты, если находится вне дома, в поездках, при приеме алкоголя и др. [10].

Одним из развивающихся сегодня направлений в оценке приверженности становятся телемедицинские технологии. Передача информации об уровне АД и приеме препаратов по телемедицинскому каналу обеспечивает объективную оценку приверженности и способствует ее повышению у больных, участвующих в данном процессе [11].

Другие методы оценки приверженности, как правило, используются в клинических исследованиях. Чаще всего речь идет о подсчете количества выданных и возвращенных препаратов. Считается, что удовлетворительной приверженностью к лечению, оцененной данным методом, является 80% и выше [12]. Данный метод позволяет оценивать приверженность количественно, но также не доказывает факта приема препаратов и правильного соблюдения режима приема. Как правило, комплаентность, оцененная данным методом, является завышенной, так как нередко больные возвращают не все оставшиеся у них таблетки. Это может происходить по различным причинам, чаще всего в силу попытки представить себя как комплаентного больного или “экономить” выданный препарат. При этом не следует забывать о том, что 100% соблюдение комплаентности невозможно при длительном лечении и отклонения в приверженности неизбежны.

Прямое измерение концентрации препаратов или их метаболитов в крови и других биологических средах, с одной стороны, предоставляет максимально объективную информацию об истинном приеме препарата, что невозможно ни при одном из других методов. С другой стороны, если данная процедура выполняется лишь при очередном визите к врачу, то и она не освобождена от возможного эффекта “зубной щетки” и не доказывает регулярности лечения. Применение электронных устройств, которые монтируются во флакон с препаратом и фиксируют в памяти время и кратность открытия крышки флакона, позволяет обеспечить ежедневный мониторинг не только регулярности приема препаратов, но и отследить интервал между дозами. К сожалению, даже столь сложный метод не позволит с уверенностью говорить о том, что лекарственный препарат был действительно принят пациентом. В идеале он должен дополняться фармакокинетическим анализом, что возможно лишь в очень ограниченных исследованиях. В условиях стационара контроль приема препаратов в крайних случаях может осуществляться медицинским персоналом. Технические сложные методы оценки комплаентности, безусловно, не могут быть использованы в повседневной клинической практике. Однако именно эти методы позволили сегодня изучить проблему комплаентности в лечении и получить данные о нормальных показателях, характеризующих этот параметр. Проведенное сравнительное исследование различных методов оценки комплаентности, включая электронные мониторинговые системы и измерение концентрации препарата в моче, показали, что если по данным электронного мониторинга комплаентность составляет 58%, то при других субъективных методах оценки она может быть завышена до 80–90%. При этом лучше всего показатель мониторинга коррелирует с параметрами счета лекарственных препаратов [13].

Факторы, влияющие на комплаентность

Причины плохой приверженности к лечению

Причин плохой приверженности к лечению множество. Как ни странно, такие факторы, как пол, уровень образования и социально-экономический фактор, не являются предикторами приверженности к лечению [1]. Больные пожилого возраста, как правило, лучше соблюдают рекомендации по лечению, но это эффект нередко нивелируется количеством прописанных препаратов, что всегда ухудшает комплаентность [2]. Нездоровый образ жизни, в частности курение, злоупотребление алкоголем и гиподинамия в большей степени связаны с плохой приверженностью к терапии. В целом приверженность к лечению снижается с течением времени, особенно при хронических заболеваниях [1]. Все причины, приводящие к плохой приверженности к терапии, можно классифицировать как: 1) связанные с пациентом, 2) связанные с врачом, 3) социально-экономические и, наконец, 4) связанные с характером самой терапии (табл. 2).

Проблемы, связанные с врачами

Для того чтобы обеспечить должную приверженность пациента к лечению, врачу необходимо самому правильно оценивать цели проводимой терапии и быть настойчивым в их достижении, учитывать в своей практической деятельности роль приверженности к терапии в ее успехе и, наконец, иметь возможность осуществлять должную кратность визитов пациентов и проведения с ними необходимых бесед в целях повышения приверженности к терапии.

Одним из барьеров успешного лечения АГ сегодня по-прежнему остается недостаточная приверженность самих врачей к существующим стандартам лечения. Несмотря на то что приведенные клинические исследования продемонстрировали возможность достижения целевых значений АД у большей доли больных АГ, в том числе пожилых (68% целевого АД в исследовании ALL-HAT) [14], у врачей по-прежнему остается скептицизм в отношении успеха в лечении таких пациентов [2]. По данным исследования NHANES III [15], у 2/3 больных при нормальном уровне диастолического АД остается повышенным уровень систолического АД. Врачи нередко отказываются от интенсификации медикаментозной те-

Таблица 2. Потенциальные факторы риска плохой приверженности к лечению

Демографические причины	Связанные с препаратом и схемой лечения	Связанные с заболеванием	Связанные с пациентом	Связанные с взаимодействием пациент–врач
Возраст Пол Уровень образования (?) Социально-экономический статус (?) Социальная занятость Этническая принадлежность	Количество препаратов Кратность приема Размер и вкус таблетки Упаковка Длительность терапии Стоимость лечения Сложность схемы Побочные эффекты	Отсутствие или наличие симптомов Стабильность клинических симптомов	Понимание болезни и ее последствий Принятие угрозы здоровью Понимание выгоды лечения, в том числе экономический Мотивация больного и семьи Участие больного в решении	Обстоятельства при визите Доступность помощи Качество и эффективность диалога Время визитов Отношение врача к больному и его болезни Адекватность предоставляемой больному информации Кратность визитов [7]

рапии под влиянием убеждений пациентов о плохой личной переносимости снижения АД, что не всегда объективно [16]. Наблюдения за поведением врачей показали, что повторные замеры АД, как правило, выполняются при высоких значениях АД, из-за субъективного желания обнаружить более низкие значения [17]. Ряд подобных причин ведет к тому, что сами врачи по не вполне изученным причинам могут способствовать ухудшению приверженности больного к лечению с течением времени и далеко не всегда настойчивы в достижении целевых значений АД.

Отсутствие готовности врача к интенсификации терапии (из-за боязни побочных эффектов, возможных метаболических эффектов, осложнений, страха увеличения стоимости лечения, а также отсутствия субъективной убежденности в необходимости снижения АД у конкретного больного) приводит и к ухудшению комплаентности пациентов [18].

Социально-экономические причины

Влияние социальных и экономических факторов на комплаентность больного в лечении существенно варьирует в различных странах и зависит от системы финансирования здравоохранения. В странах, в которых затраты на приобретение лекарственных препаратов полностью покрываются пациентами, что справедливо в большой степени для России, стоимость лечения приобретает немаловажное значение в последующей приверженности к терапии. Данные, полученные в Петербургском районе Санкт-Петербурга по наблюдению за больными в течение 1 года после подбора антигипертензивной терапии и достижении целевых значений АД, показали, что 62% больных отказываются от продолжения лечения по соображениям стоимости, тогда как такие факторы, как побочные эффекты терапии, уходят на второй план среди причин ухудшения комплаентности [19].

При этом следует учитывать то, что затраты на лечение АГ определяются не только стоимостью лекарственной терапии, но и стоимостью визитов к врачу, госпитализаций, потерей трудоспособности, инвалидизацией и т.д. При этом затраты на лечение больного, у которого происходит смена терапии, на 20% выше, чем продолжающаяся первоначально назначенная эффективная терапия [20].

С целью оценки роли частоты визитов в приверженности к терапии в Канаде было предпринято рандомизированное сравнительное исследование двух режимов визитов больных АГ: каждые 3 мес и каждые 6 мес [21]. Удивительно, что среди 609 больных, включенных в исследование, не было выявлено никаких различий в приверженности к лечению и достижении целевого АД в зависимости от кратности визитов, при этом 20% больных в обеих группах оставались некомплаентными.

Следует отметить, что осознание проблемы плохой приверженности к лечению существенно различается между врачами и пациентами. Так, если 70% врачей считают, что некомплаентность – причина недостаточной эффективности терапии, то лишь 16% соответствующих пациентов разделяет эту точку зрения [22].

Проблемы, связанные с пациентами

Целый ряд исследований был предпринят для оценки причин отказа пациентов от приема исследуемых препаратов.

Побочные эффекты терапии – одна из основных причин плохой приверженности к лечению. Как известно,

большинство больных АГ не имеют клинической симптоматики, поэтому лишь 40–50% из них действительно начинают чувствовать себя лучше на фоне проводимого лечения [23]. У многих больных самочувствие не меняется или даже ухудшается либо за счет быстрого снижения АД, либо за счет истинных побочных эффектов лекарств. При этом не всегда пациент может связывать ухудшение самочувствия с лекарственной терапией и, наоборот, побочные эффекты присущи в определенной доле случаев и плацебо, что отражает субъективность оценки данного показателя.

В одном из исследований, в котором изучали отказы от продолжения лечения в зависимости от возникновения проблем, связанных с побочными эффектами, было показано, что увеличение числа побочных эффектов приводит к увеличению доли больных, прекративших лечение или самостоятельно изменивших режим терапии. Если доля больных, изменивших лечения, при отсутствии каких-либо проблем составила 17%, то по мере появления от 1 до 3 побочных эффектов она увеличивалась до 29, 41 и 58% соответственно [24]. Самостоятельный отказ от лечения отмечается при побочных эффектах довольно часто. Это еще раз было подтверждено исследованием, проведенным в Великобритании, в котором из 948 больных у 322 (34%) наблюдали в процессе лечения побочные эффекты. Лишь 78% сообщили о них своему врачу, тогда как остальные самостоятельно прекратили прием препаратов [25]. При этом побочные эффекты терапии когда-либо отмечаются у 36% пациентов, а у 17% больных они сохраняются на фоне продолжающегося лечения [26].

Выявление причин плохой приверженности к лечению – важная задача врача. Необходимо оценивать наличие у больного предшествовавшего опыта терапии и ее результативность, убеждения пациента и его отношение к лечению и болезни, мотивацию к лечению [1].

Необходимо отметить, что готовность к регулярной терапии может существенно варьировать у различных больных. Ряд исследований показал, что некоторые пациенты предпочитают жесткий режим приема препаратов, тогда как другие проявляют большую готовность к гибкому режиму в соответствии с симптомами и своей социальной активностью, для того чтобы у них сохранялось ощущение «нормальной жизни» [27].

Если говорить о предпочтениях пациентов, то по данным Benson (2003 г.) [26], 66% пациентов предпочитают не принимать постоянно лекарственных препараты, что связано во многом с тем, что они опасаются вреда от проводимого лечения (41%). Проведенный опрос больных гипертонической болезнью в Санкт-Петербурге показал, что готовность к постоянной терапии у больных с установленным диагнозом ГБ более года составляет не более 30% [28].

Причиной, побуждающей больного к регулярному приему препаратов, в Великобритании лишь в 50% случаев служит реальное улучшение самочувствия [26]. При этом 87 и 92% принимают препараты регулярно в связи с тем, что доверяют врачу и ожидают хороших результатов в будущем [26], что уже напрямую зависит от квалификации врача.

К важнейшим негативным факторам, которые определяют дальнейшую готовность к лечению, относятся отношение к заболеванию как к безнадежному состоянию, тревожность, вызываемая частыми измерениями АД, а

также фрустрация в достижении поставленной цели контроля АД [29].

Существует ряд психологических приемов, которые позволяют оценить вклад восприятия проблемы пациента. К примеру, была создана определенная классификация больных на основе различных стадий процесса изменения мотивации к лечению. Стадия 1 ("до размышления") – лица, даже не интересующиеся тем, как можно изменить что-либо в своей жизни с целью улучшения здоровья; стадия 2 – "размышление" – те, у кого есть интерес к проблеме; стадия 3 – "подготовка" – лица, готовые начать изменение жизни. Затем следуют лица, уже начавшие процесс лечения и изменения образа жизни ("действие"), и лица, делающие это регулярно ("удержание"). Исследования в этой области показали, что независимо от патологии около 40% лиц, имеющих образ жизни высокого риска, находятся в стадии 1, 40% – в стадии 2 и только 20% – в стадии 3 [30]. Переход их из одной стадии в другую зависит от индивидуального соотношения аргументов "за" и "против". Недавно было показано при интервьюировании больных, что 76% из них прежде чем начать антигипертензивную терапию взвешивают имеющиеся у них "за" и "против" [31], что еще раз свидетельствует о важности создания должной мотивации.

Связь между характером антигипертензивной терапии и приверженностью к лечению

Характер проводимой терапии, в первую очередь ее переносимость, эффективность и удобство для больного, – один из основных факторов, определяющих комплаентность в лечении.

Считается, что переносимость лечения – ведущая причина "удержания" или отказа от проводимой терапии (см. ранее). При этом доля больных, которые продолжают прием назначенных препаратов, зависит от класса используемых препаратов. Впервые это было показано в исследовании, проведенном в Канаде [32] на большой группе пациентов (22 918) человек, старше 40 лет, которым впервые была назначена антигипертензивная терапия диуретиками (40%), ингибиторами АПФ (30%), антагонистами кальция (13%) и β -блокаторами (10%). Через год остались на данной терапии в группе ингибиторов АПФ 83%, антагониста кальция 81%, β -блокатора 78% и диуретика 74%. Еще в одном исследовании, выполненном в США, приверженность к лечению оценивали на протяжении года. Больные считались достаточно комплаентными при приверженности более 80%. Терапия всеми основными классами препаратов сопровождалась лучшей приверженностью в сравнении с диуретиками, при этом в очередной раз лидерами оказались ингибиторы АПФ.

В настоящее время антагонисты рецепторов к ангиотензину II завоевали лидирующие позиции в отношении переносимости лечения и, соответственно, удержания на терапии [33, 34]. Хорошей переносимостью и соответственно способностью улучшать комплаентность в лечении обладают также фиксированные лекарственные комбинации [2]. В этом аспекте им помогает использование более низких доз, чем при монотерапии каждого препарата, что обеспечивает уменьшение вероятности побочных эффектов, а также патогенетическое

взаимное устранение ряда побочных эффектов, например взаимоустранивающий эффект на ЧСС у β -блокаторов и антагонистов кальция, разнонаправленные эффекты на электролитный обмен у ингибиторов АПФ (антагонистов рецепторов к ангиотензину II) и тиазидовых диуретиков и т.д.

Одной из самых удачных и широко используемых фиксированных лекарственных комбинаций является сочетание эналаприла и гидрохлортиазида. Так, по данным исследования RU-003 [55], проведенного в России (Санкт-Петербург), применение препарата Ко-Ренитек сопровождается существенным увеличением доли больных, достигающих целевых значений АД в сравнении с монотерапией. При этом приверженность к лечению не только не уменьшается, но даже несколько возрастает за счет хорошей субъективной переносимости лечения.

В действительности, приверженность к лечению и соответственно успех в достижении целевых значений АД зависит от числа побочных эффектов. Так, в Японии было выполнено исследование с анкетированием 5853 пациентов и было показано, что доля больных с побочными эффектами существенно выше среди лиц с отсутствием целевого АД, чем среди тех, у кого этот уровень достигнут [35].

Длительность действия (кратность приема)

Существует достаточно доказательств того, что прием препаратов однократно в сутки сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный прием, и тем более, чем многократный. Так, в одном из исследований, в котором использовали электронный мониторинг комплаентности [36], было показано, что хорошая приверженность к лечению с соблюдением интервала между дозами 24 ± 6 ч может быть достигнута у 49% больных, тогда как при двукратном приеме соблюдение интервала 12 ± 3 ч успешно выполняется лишь 5% больных (рис. 1). Даже если не учитывать соблюдение междозового интервала, доля больных, которые реально принимают препарат, назначенный дважды в сутки, в течение 4 нед составляет 45%, при аналогичном показателе 70% при однократном приеме (рис. 2) [37].

Полипрагматизация

Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и комплаентностью. Это связано с тремя основными причинами: 1) большей стоимостью многокомпонентной терапии, 2) сложностью режима приема и соответственно большей вероятностью отклонений и 3) субъективным неприятием больного, включая страх, большого количества препаратов и соответственно некорректный их прием [12].

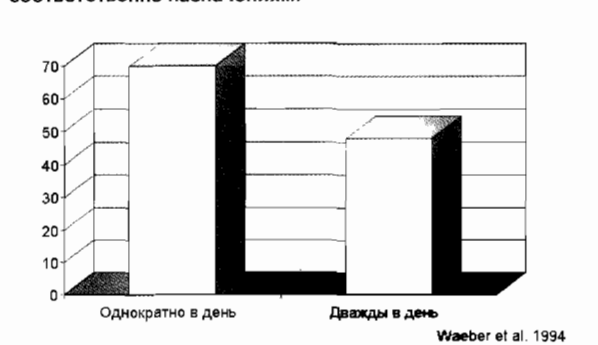
Изменения в терапии

Данные целого ряда исследований отчетливо показали, что чем быстрее происходит подбор эффективного лечения, тем лучше в последующем приверженность больного к этому лечению. Это является одной из причин, почему современные рекомендации не приветствуют подхода последовательной смены лекарственных препаратов с целью повышения ответа на монотерапию, хотя что такой подход является патогенетически обоснованным [38]. Результаты недавних исследований показали, что быстрое достижение контроля АД и меньшее число смен препаратов оказывает позитивный психологический эффект на больного и способствует его

Рис. 1. Приверженность к лечению при однократном и двукратном приеме антигипертензивных средств.



Рис. 2. Доля больных, принимающих препараты соответственно назначениям.



комплаентности. Так, если в течение первых 6 мес лечения наблюдали только одно изменение в терапии, то число некомплаентных пациентов в последующие 6 мес составило лишь 7%. Если терапию изменяли дважды, то соответствующее уменьшение приверженности было уже в пределах 25% [39].

Методы улучшения комплаентности

К мерам, которые могут привести к улучшению комплаентности в лечении, можно отнести множество общегосударственных мероприятий, направленных на повышение информированности населения об АГ, изменение общественного сознания в плане отношения к здоровью, а также изменение системы финансирования лекарственных препаратов. В настоящем обзоре рассматривается эффективность лишь двух основных направлений в улучшении приверженности к лечению. Одно из них направлено на пациента и состоит в системе обучения больных. Второе сосредоточено на изменении самого подхода к терапии, совершенствовании препаратов и лекарственных форм и других мер, связанных с собственной эффективностью лечения, которые могут положительно воздействовать на приверженность больных.

Следует иметь в виду, что само внимание врача к проблеме комплаентности, соответствующий опрос больного и оценка этого показателя в динамике способствуют его повышению [2].

Говоря о воздействии на приверженность к лечению, следует иметь в виду два основных аспекта. Первый касается собственно следования больным рекомендациям врача и зависит в первую очередь от мотивации к лечению [40]. В данном аспекте основные усилия должны быть направлены на создание этой мотивации, что требует в первую очередь установления контакта с пациентом и обучения. В данном случае наиболее существенным нарушением комплаентности будет отказ от лечения, временный или полный. Ряд данных свидетельствует о том, что до 50% больных прекращают лечение в течение года даже в развитых странах [41]. В последние годы благодаря усилиям специализированных программ удержание больных на терапии может достигать 78% [42].

Многочисленные опросы, проводимые среди больных ГБ, демонстрируют незнание пациентами нормальных цифр АД, плохое владение навыками самоконтроля, непонимание опасности повышенного АД и необходимости постоянной терапии заболевания [43, 44]. Одним из путей решения этой проблемы является обучение больных основам самоконтроля заболевания в "Школах пациента". На сегодняшний день применение обучающих программ для пациентов с ГБ уже становится стандартом в лечении этой категории больных. Имеющийся мировой опыт демонстрирует высокую эффективность обучения больных ГБ по структурированным программам по сравнению с традиционным подходом.

В исследовании, проведенное C.Cuspidi, L.Lonati, L.Sampieri [45–47] и др., были включены 184 пациента с верифицированной ГБ, которые прошли обучение по специальной структурированной программе в клинике Центра артериальной гипертензии в Милане. Контрольную группу составили 144 пациента с ГБ, впервые обратившиеся в клинику и не прошедшие цикл обучения. В цикл обучения были включены четыре занятия, на которых пациенты получали информацию об эпидемиологии, клинических и терапевтических аспектах АГ. По окончании цикла занятий пациенты демонстрировали более высокий уровень знаний в отношении своего заболевания. В группе больных, прошедших курс обучения, была существенно больше доля пациентов, получающих регулярную антигипертензивную терапию, а более чем у половины больных был достигнут целевой уровень АД. В другой работе [2], включившей 272 амбулаторных пациента с АГ, прошедших обучение по структурированной программе в течение 22 нед, после обучения отмечены достоверное снижение АД и рост частоты проведения самоконтроля АД.

В исследовании W.Zernike, A.Henderson [46] сравнивали эффективность двух обучающих стратегий: специальной структурированной программы для больных ГБ и информирования пациентов в рамках обычной кон-

Рис. 3. Блистер таблеток Ренитека с указанием дней недели.



Рис. 4. Запоминающийся внешний вид таблеток Ко-Ренитека.



сультации. Результаты оценивали через 8 нед и через 1 год после обучения. Больные, прошедшие обучение по структурированной программе, продемонстрировали более высокий уровень знаний на контрольных визитах, чем пациенты, получившие стандартные рекомендации на приеме у врача.

Собственные данные [28] по обучению пациентов в "Школах" демонстрируют высокую эффективность обучения в отношении повышения регулярности терапии, самоконтроля АД и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни. Из 214 больных по окончании цикла обучения 70% больных перешли на регулярный прием антигипертензивных препаратов по сравнению с 47% исходно, и в течение 6 мес наблюдения этот показатель оставался на достаточно высоком уровне (64%).

Вторым аспектом комплаентности является реальный ежедневный прием препаратов без существенных отклонений от дозы и режима приема. Этот аспект может быть существенно улучшен за счет упрощения самой схемы лечения и введения специальных приемов, помогающих больному не пропускать прием очередной дозы.

Существует ряд методических приемов, которые можно использовать с целью улучшения комплаентности, когда пропуски в приеме препаратов связаны только с "забывчивостью" больного. Можно посоветовать пациенту связать прием лекарств с каким-либо привычным действием в режиме дня – бритье, чистка зубов и т.д. Напоминание по телефону, почте и при помощи электронных средств может быть чрезвычайно полезным [48]. Весьма эффективным оказывается соответствующая упаковка лекарственных препаратов в блистеры с указанием дней недели, что позволяет всегда обратить внимание больного на пропущенную дозу (рис. 3). В настоящее время существуют и широко используются в Европе специальные коробочки для лекарств, которые имеют отсеки разного цвета для разных дней недели и позволяют принимать несколько препаратов по схеме без существенных отклонений даже пожилым пациентам [1]. Входят в клиническую практику и автоматические системы телефонного мониторинга больных [49]. Следует отметить, что внешний вид препарата и его органолептические характеристики также играют немаловажную роль в соблюдении приверженности [1] (рис. 4).

Одним из важных моментов, усиливающих приверженность к терапии является самоконтроль АД [1, 50]. Недавно было выполнено рандомизированное исследование, в котором было показано, что приверженность к лечению существенно лучше у больных, осуществляющих домашнее измерение АД [51]. Такую связь обычно объясняют тем, что обучение пациента измерению АД

Таблица 3. Лекарственная терапия АГ: проблемы и их решение

Проблема	Путь решения
Побочные эффекты терапии	Использование фиксированных комбинаций
Сложность схем дозирования	Использование препаратов, требующих приема 1 раз в сутки
Синдром "рикошета" вследствие пропусков в лечении	Использование длительно действующих препаратов
Длительность подбора терапии	Раннее использование комбинированных форм
Полипрагмазия	Использование фиксированных комбинаций
Высокая стоимость терапии	Использование фиксированных комбинаций

требует времени и способствует установлению контакта, а также положительной ролью активного участия больного в процессе лечения [2].

Пути совершенствования лекарственной терапии с целью улучшения приверженности к лечению

Для больного оптимальное лечение – то, которое позволяет контролировать АД и не изменяет качества жизни.

В табл. 3 приведены основные направления совершенствования лекарственной терапии АГ, приводящие к улучшению приверженности к лечению.

В целом использование препаратов с благоприятным спектром побочных эффектов, таких как антагонисты рецепторов к ангиотензину II [52], применение препаратов с длительностью эффекта 24 ч и более, а также использование фиксированных комбинаций в настоящее время позволило не только существенно улучшить клинико-гемодинамические эффекты лечения, но и способствовало улучшению приверженности к терапии.

Заключение

Приверженность больных к лечению, или комплаентность, была одной из самых сложных проблем в лечении АГ с начала использования лекарственных препаратов для снижения АД [53]. Создание мотивации к лечению и ее удержание в течение длительного времени – задача, которая может быть решена только при условии комплексной работы, государства, учреждений здравоохранения, образовательной системы и т.д. При этом просветительская работа и конкретное обучение должно быть направлено не только на пациента, но и на членов его семьи.

Эффективный контроль АД возможен лишь при достижении 80% приверженности к лечению [54]. Совершенствование лекарственных препаратов с целью уменьшения побочных эффектов и удлинения продолжительности действия во многом улучшило приверженность к лечению, но полностью не решило этой проблемы. Использование низкодозовых комбинаций на начальном этапе лечения может быть чрезвычайно полезным, так как сокращает сроки подбора терапии, повышает ее эффективность и уменьшает побочные действия. Борьба за улучшение комплаентности – одна из важнейших задач врача, занимающегося лечением АГ. Многие причины недостаточной приверженности могут быть устранены при соответствующем подходе к больному. С целью реального улучшения прогноза больных нам следует существенно улучшить приверженность к терапии не только пациентов, но и врачей.

Литература

- Hill M, Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. Chapter 131: 390–2.
- Waerber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (suppl. 3):S23–S26.
- Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383–6.
- Maronde RF, Chan LS, Larcen FJ et al. Underutilization of antihypertensive drugs and associated hospitalization. *Med Care* 1989; 27: 1159–66.
- McCombs JS, Nichol MB, Newman CM, Sclar DA. The costs of interrupting antihypertensive drug therapy in a Medicaid population. *Med Care* 1994; 32: 214–26.
- Horvatkova H, Kimlikova K, Balazoujev I, Kyselovic I. Compliance and the therapeutic effect in patients with arterial hypertension. *Bratisl Lek Listy* 2003; 104 (4–5): 149–54.
- Vander Stichele. Measurement of patient compliance and the interpretation of randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 27–35.
- Labdenpera TS, Wright CC, Kyngas HA. Development of a scale to assess the compliance of hypertensive patients. *Int J Nurs Stud* 2003 Sep; 40 (7): 677–84.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–73.
- 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.
- 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.
- Waerber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. *Blood Pressure* 2001; 10: 62–73.
- Hamilton GA. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. *J Manag Care Pharm* 9 (5): 424–9.
- 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.
- Murrow PJ. Detection and control of hypertension in the population: the United States Experience. *Am J Hypertens* 1998; 11: 744–6.
- Hosie J, Wiklund I. Managing hypertension in general practice: can we do better? *J Hum Hypertens* 1995; 9: S15–S18.
- Masbri M, Lant A. Interpractice audit of diagnosis and management of hypertension in primary care: educational intervention and review of medical records. *BMJ* 1997; 314: 942–6.
- Neutel J, Smith D. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 127–32.
- Эдельман СЕ. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Петрозаводском районе Санкт-Петербурга. *Артериальная гипертензия* 2003; 9.
- Moser M. Clinical management of hypertension. 6th ed. Caddo, OK: professional communications. Inc; 2002.
- Birtwistle RV, Godwin MS, Delva MD et al. Randomized equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.37967374063.EE (January 2004).
- Menard J, Chatellier G. Lifting factors in the control of blood pressure: why is there a gap between theory and practice? *J Hum Hypertens* 1995; 9 (suppl. 2): 19–23.
- Fletcher A. Quality of life in the management of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 961–72.
- Wallenius SH, Vainio KK, Korhonen MJ et al. Self-initiated modification of hypertension treatment in response to perceived problems. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1213–7.
- Lip GY, Beevers GD, Doctors, nurses, pharmacists and patients. The rational evaluation and choice in hypertension (REACH) survey of hypertension delivery. *Blood Pressure* 1997; 6: 6–11.
- Benson J, Britten N. Keep taking the tablets. *BMJ* 2003; 326: 1314–7.
- Townsend A, Hunt K, Wuke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use. *BMJ* 1003; 327: 1–6.
- Конради АО, Соболева АВ, Максимова ТА и др. Обучение больных гипертонической болезнью – бессмысленная трата времени или реальный инструмент в повышении качества контроля заболевания? *Артериал. гипертензия*.
- Jokasalo E, Enlund H, Halonen P et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive therapy. *Blood Pressure* 2002; 12: 22–7.
- Prochaska JO, Reddick CA, Evers KE. The Transtheoretical Model and Stages of Change. In: Glanz K editor. *Health behavior and health education: theory, research, and practice*, 2nd edn. San Francisco; Jossey-Bass. 1997.
- Benson J, Britten N. Patients decisions about whether or not to take antihypertensive drugs: qualitative study. *BMJ* 2002; 325: 873.
- Monane M, Bohn RL, Gurwitz HT et al. The effects of initial drug choice and co morbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens* 1997; 10: 697–704.
- Mancia G, Seravalle G, Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens* 2003; 16 (12): 1066–73.
- 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.
- Toyoshima H, Takahashi K, Akera T. The impact of side effects on hypertension management. A Japanese survey. *Clin Ther* 1997; 19: 1458–69.
- Lee JY, Kusek JW, Greene PG et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 719–25.
- Waerber B, Erne P, Saxenbofer H et al. Use of drugs with more than 24-hour duration of action. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl. 8): 67–71.
- 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
- Caro JJ, Speckman JL, Salas M et al. Effect of initial choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999; 160: 41–6.
- Waerber B, Brunner HR, Metry JM. Compliance with antihypertensive treatment: implication to practice. *Blood Pressure* 1997; 6: 326–31.

41. Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patient's compliance. *Ann Int Med* 1984; 100: 258–68.
42. Caro JJ. Stepped care for hypertension: are the assumption valid? *J Hypertens* 1997; 15 (Suppl. 7): 35–9.
43. Kjellgren KI, Svensson S, Ahlner J, Saljo R. Hypertensive patients' knowledge of high blood pressure. *Scand J Prim Health Care* 1997 Dec; 15 (4): 188–92.
44. Gruesser M, Hartmann P, Schlotmann N, Lobmann FW, Sawicki PT, Joergens V. Structured patient education for out-patients with hypertension in general practice: a model project in Germany. *J Hum Hypertens* 1997 Aug; 11 (8): 501–6.
45. Cuspidi C, Sampieri L, Macca G et al. Improvement of patients' knowledge by a single educational meeting on hypertension. *J Hum Hypertens* 2001 Jan; 15 (1): 57–61.
46. Zernike W, Henderson A. Evaluating the effectiveness of two teaching strategies for patients diagnosed with hypertension. *J Clin Nurs* 1998 Jan; 7 (1): 37–44.
47. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L et al. To better know hypertension: educational meetings for hypertensive patients. *Blood Pressure* 2000; 9: 255–9.
48. Filippi A, Sabatini A, Badioli L. Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drug-prescribing behavior among

- Italian general practitioners in diabetic patients: an intervention trial. *Diabetes Care* 2003 May; 26 (5): 1497–500.
49. Frerdmann RH, Kazis LE, Jette A et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens* 1996; 9: 285–92.
50. Haynes BR, Sackett DL, Gibson ES et al. Improvement of medical compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976; i: 1265–8.
51. Vrijens B, Goetbeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments. *Controlled clinical trials* 1997; 18: 187–203.
52. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998; 20: 1–11.
53. Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: Unsettled issues about compliance. *Am Heart J* 1995; 130: 572–89.
54. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES et al. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975; i: 1205–7.
55. Центральная, периферическая и почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью на фоне длительной монотерапии эналаприлом и комбинации с гидрохлортиазидом (по данным исследования RU-003). *Артериальная гипертензия* 2004; 10: 19–22.

Менопаузальный метаболический синдром (современное состояние проблемы)

Д.А.Аничков, Н.А.Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова РГМУ, Москва

143-146

БИОЛ
37

Рус.

Введение

В 2001 г. экспертами Национальной образовательной программы по холестерину США предложено клиническое определение метаболического синдрома – МС (см. таблицу) [1]; эти же критерии рекомендованы Европейским руководством по сердечно-сосудистой профилактике (2003 г.) [2]. При наличии 3 признаков и более, указанных в таблице, диагноз МС правомерен. Появление относительно простых критериев МС, не требующих определения уровня инсулина, стало стимулом к проведению нескольких эпидемиологических исследований.

Оцененная с помощью новых критериев распространенность МС среди взрослого населения США составляет 23,7% (24% среди мужчин и 23,4% среди женщин) [3]. При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин, в возрастной группе 50–69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин, а в возрасте 70 лет и более МС чаще наблюдается у женщин.

Большая по сравнению с мужчинами частота МС у женщин в старших возрастных группах обусловлена наступлением менопаузы. Это заключение подтверждается данными интересного исследования, проведенного в США среди женщин-эмигранток из бывшего СССР. У 25% женщин наблюдается МС по критериям Национальной образовательной программы по холестерину, при этом частота его была выше у женщин в постменопаузе. При многофакторном анализе с учетом возраста и менопаузального статуса только постменопауза была независимым предиктором компонентов МС [4].

Концепция “менопаузального” МС впервые была выдвинута в 1997 г. C. Spencer и соавт. [5]. На основании тщательного анализа работ, посвященных влиянию менопаузы на чувствительность к инсулину, показатели липидного и углеводного обмена, распределение жировой ткани и систему гемостаза, а также данных о влиянии заместительной гормональной терапии на перечисленные параметры, авторы предложили выделять менопаузальный МС как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которого лежит дефицит эстрогенов. Цель настоящего обзора – суммировать имеющиеся на сегодняшний день данные о МС в постменопаузе и перспективах его терапии.

Абдоминальное ожирение – ключевое звено менопаузального МС?

Висцеральное, или абдоминальное, ожирение рассматривается сегодня как основа метаболических нарушений, ассоциированных с наступлением менопаузы [6]. Дефицит эстрогенов приводит к изменению типа рас-

пределения жировой ткани с периферического (глютеофemorального), характерного для женщин в пременопаузе, на центральный (абдоминально-висцеральный), более характерный для мужчин. Накопление абдоминальной жировой ткани в свою очередь приводит к инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией, повышению синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, повышению уровня триглицеридов и снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также к повышению артериального давления (АД). В конечном итоге формируется клиническая картина менопаузального МС [6].

В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты нескольких исследований. Так, было показано, что в группе из 74 женщин с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением количество висцеральной жировой ткани, оцененное с помощью ультразвукового исследования, тесно коррелирует с индексом инсулинорезистентности (HOMA_{IR}) и среднесуточным систолическим АД. При этом количество висцеральной жировой ткани и среднесуточное систолическое АД, но не индекс HOMA_{IR}, были статистически значимо выше у женщин в постменопаузе [7]. У клинически здоровых женщин в постменопаузе продемонстрирована четкая взаимосвязь объема висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии) с чувствительностью тканей к инсулину [8, 9], уровнем триглицеридов [9, 10], холестерина ЛПВП и глюкозы в крови натощак [10]. Гиперинсулинемия у здоровых женщин в постменопаузе четко коррелирует также с антропометрическими показателями центрального, но не общего ожирения [11, 12]. Таким образом, перераспределение жировой ткани, ассоциированное с наступлением менопаузы, значительно увеличивает риск возникновения МС.

Постменопауза и инсулинорезистентность

Альтернативная гипотеза, объясняющая формирование менопаузального МС – снижение чувствительности тканей к инсулину, вызванное дефицитом эстрогенов при наступлении менопаузы [13]. Исследование с применением эутикемического клэмп-теста среди больных АГ продемонстрировало, что женщины в постменопаузе более инсулинорезистентны, чем женщины в пременопаузе, в сравнении с мужчинами соответствующего возраста и с той же степенью ожирения [14]. Инсулинорезистентность у женщин в постменопаузе тесно связана с нарушениями липидного обмена – увеличением уровня триглицеридов, снижением холестерина ЛПВП натощак и с показателями постпрандиальной липемии

(триглицеридами и ремнантными липопротеидами) [15]. Показано также, что при наличии АГ у женщин в постменопаузе уровни глюкозы и инсулина выше, чем у нормотензивных женщин; при этом наблюдается четкая корреляция показателей гиперинсулинемии и среднесуточного систолического АД [16]. Следовательно, инсулинорезистентность, ассоциированная с наступлением менопаузы, может иметь значение в развитии клинических проявлений МС – дислипидемии, АГ и гипергликемии натошак. В то же время есть данные об отсутствии различий в чувствительности к инсулину между женщинами в пре- и постменопаузе, при этом количество висцеральной жировой ткани выше у женщин в постменопаузе ($p < 0.001$) [17].

Влияние менопаузы на АД

По эпидемиологическим данным, распространенность АГ у женщин в постменопаузе выше, чем у женщин в пременопаузе [18–20]. В наибольшей степени (4–5 мм рт. ст.) увеличивается систолическое АД, как офисное, так и среднесуточное [19]. Кроме того, сообщается о недостаточном снижении систолического и диастолического АД в ночное время (по данным суточного мониторинга) у женщин с АГ в постменопаузе [21, 22].

Влияние менопаузы на уровень АД может быть опосредовано различными механизмами. Эстрогены влияют на функцию ренин-ангиотензиновой системы, вызывая как повышающие АД изменения (увеличение уровня ангиотензиногена), так и снижение АД за счет снижения уровня ренина [23, 24]. В эксперименте на животных показано, что при овариэктомии наблюдается повышенная экспрессия рецепторов к ангиотензину типа AT_1 [25]. Важным механизмом влияния дефицита эстрогенов на АД является повышение активности симпатической нервной системы. Показано, что плазменные уровни норадреналина после стимуляции выше у женщин с АГ в постменопаузальном периоде, чем в пременопаузе [26]. Трансдермальная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе приводит к снижению симпатической активности, по данным микронейрографии [27, 28]. Кроме того, эстрогены могут прямо влиять на артериальную стенку резистивных сосудов, снижая АД [24].

Повышение АД при менопаузальном МС может быть связано также с накоплением висцеральной жировой ткани [7], гиперинсулинемией [16], а также изменениями трансмембранного транспорта катионов [28] и структурного состояния клеточных мембран [29, 30].

Дислипидемия в постменопаузальном периоде

Наступление менопаузы ассоциируется с атерогенными сдвигами в липидном профиле сыворотки крови: увеличением общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижением уровня холестерина ЛПВП [31]. Уровень холестерина ЛПНП у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин соответствующего возраста [32]. Являются ли эти изменения прямым следствием дефицита эстрогенов, окончательно не ясно. Возможно, они вторичны по отношению к перераспределению жировой ткани и снижению чувствительности тканей к инсулину, наблюдающимся в постменопаузе [6, 32]. Терапия эстрогенами приводит к увеличению уровня холестерина ЛПВП и снижению уровня холестерина ЛПНП [33]. В то же время в исследовании Women's Health Initiative продемонстрировано негативное влияние заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую заболеваемость у женщин в постменопаузе [34].

Нарушения углеводного обмена

Гипергликемия натошак, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет типа 2 как проявления синдрома инсулинорезистентности часто наблюдаются у женщин в постменопаузе [35, 36]. Вероятность сахарного диабета типа 2 у женщин старше 45 лет в 2 раза выше, чем у мужчин того же возраста [36]. Риск заболеваемости ИБС у женщин с диабетом выше, чем у мужчин [37]; относительный риск смерти от ИБС при наличии диабета равен 1,9 у мужчин и 3,3 у женщин [38].

Нарушения углеводного обмена приводят к потере защитных свойств эстрогенов уже в пременопаузальном

Критерии МС

Признак	Значение
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины >102 см Женщины >88 см
Триглицериды	≥ 150 мг/дл (1,69 ммоль/л)
Холестерин ЛПВП	Мужчины <40 мг/дл (1,29 ммоль/л) Женщины <50 мг/дл (1,04 ммоль/л)
АД	$\geq 130/\geq 85$ мм рт. ст.
Глюкоза в крови натошак	≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л)

периоде [35]. Гипергликемия и формирование конечных продуктов гликозилирования снижают опосредованную эстрадиолом продукцию оксида азота и увеличивают оксидативный стресс [36]. Следствием этих процессов является ускоренный атерогенез [39].

Следует отметить, что сочетание нарушений углеводного обмена с другими компонентами МС у женщин, так же как и сахарный диабет типа 2 *per se*, в большей степени влияет на прогноз, чем у мужчин. По данным Framingham Offspring Study, включавшего 2406 мужчин и 2569 женщин в возрасте от 18 до 74 лет, сочетание 3 метаболических факторов риска и более (гипергликемии, снижения холестерина ЛПВП, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, ожирения и повышения систолического АД) ассоциируется с увеличением риска ИБС в 2,39 раза у мужчин (95% доверительный интервал 1,56–3,36) и в 5,90 раза у женщин (95% доверительный интервал 2,54–13,73) [40]. При этом сумма факторов риска была прямо связана с возрастом только в группе женщин.

Маркеры иммунного воспаления и менопаузальный МС

В последние годы МС рассматривается как состояние, характеризующееся иммунным воспалением низких степеней [41, 42]. Данные нескольких исследований свидетельствуют, что повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ) выше 3 мг/л является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости в популяции [43]. Повышение С-РБ является следствием увеличения секреции провоспалительного цитокина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) [43]. Продemonстрирована четкая взаимосвязь С-РБ с показателями ожирения, чувствительностью к инсулину и уровнем инсулина натошак [44, 45]. Увеличение уровней С-РБ и ИЛ-6 наблюдается также у больных с эссенциальной АГ [46] и при повышении пульсового АД [47]. Показано также, что гипергликемия индуцирует выработку ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α в жировой ткани [48]. В то же время плазменная концентрация адипонектина, противовоспалительного белка, вырабатываемого жировой тканью, снижена при ожирении и инсулинорезистентности [49]. Таким образом, имеются доказательства взаимосвязи иммунного воспаления и МС.

Наступление менопаузы ассоциируется с увеличением уровней провоспалительных цитокинов [50]. Есть сообщения, что С-РБ является предиктором возникновения МС у женщин, но не у мужчин [51]. В исследовании Women's Health Study было показано, что уровень С-РБ у женщин имеет большее прогностическое значение, чем уровень холестерина ЛПНП [52]. У женщин в постменопаузе уровни ИЛ-6 и С-РБ обратно коррелируют с уровнем адипонектина [53]. Таким образом, иммунное воспаление может играть важную роль в патогенезе менопаузального МС; этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Перспективы профилактики сердечно-сосудистых осложнений при менопаузальном МС

Снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – основная цель терапии менопаузального МС. Комплексное воздействие на основные составляющие МС, включающее мероприятия по изменению образа жизни и медикаментозную терапию, должно проводиться у каждой пациентки.

Модификация образа жизни. Сочетание диеты и регулярных физических нагрузок приводит к улучше-

нию или нормализации практически всех составляющих МС: снижению массы тела и АД, повышению чувствительности тканей к инсулину, нормализации показателей липидного и углеводного обмена и снижению маркеров иммунного воспаления [54, 55]. К сожалению, во многих случаях модификация образа жизни невыполнима или дает временный эффект. Медикаментозная терапия показана практически в каждом случае у больных с менопаузальным МС.

Заместительная гормональная терапия. Детальный анализ преимуществ и недостатков заместительной гормональной терапии (ЗГТ) выходит за рамки настоящего обзора. Тем не менее следует отметить, что ЗГТ может снижать риск сердечно-сосудистой заболеваемости у здоровых женщин и не должна применяться для вторичной профилактики у женщин с ИБС [56]. В то же время, по последним данным, применение ЗГТ для первичной профилактики ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости [34]. Кроме того, ЗГТ сопровождается повышением уровня С-РБ [57]; этот эффект частично нивелируется одновременным применением статинов [58]. Таким образом, проведение ЗГТ в большинстве случаев не рекомендуется больным с менопаузальным МС и может обсуждаться у здоровых женщин.

Липидснижающая терапия. Статины обладают доказанной эффективностью для профилактики сердечно-сосудистых событий как у мужчин, так и у женщин [59]. Продemonстрированные в последние годы плеiotропные эффекты статинов, в частности их противовоспалительные эффекты, являются дополнительным аргументом в пользу назначения этой группы препаратов. К сожалению, применение статинов ограничивает относительно высокая частота побочных эффектов у женщин в постменопаузе, особенно при увеличении дозы и в комбинации с другими препаратами [32]. Перед назначением статинов женщинам с менопаузальным МС и в процессе лечения необходима тщательная оценка функции печени.

Антигипертензивная терапия. В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [60, 61] больные с МС и женщины в постменопаузе отнесены в так называемые специальные группы, в которых при назначении антигипертензивных препаратов необходимо учитывать их метаболическую нейтральность и возможность возникновения побочных эффектов.

С учетом существующих рекомендаций [60, 61] и рассмотренных в предшествующих разделах патогенетических механизмов менопаузального МС наиболее обоснованным представляется назначение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и симпатическую нервную систему (агонистов имидазолиновых рецепторов). Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов имеют крайне низкую частоту побочных эффектов, а у женщин побочные эффекты антигипертензивной терапии наблюдаются почти в 2 раза чаще, чем у мужчин [23].

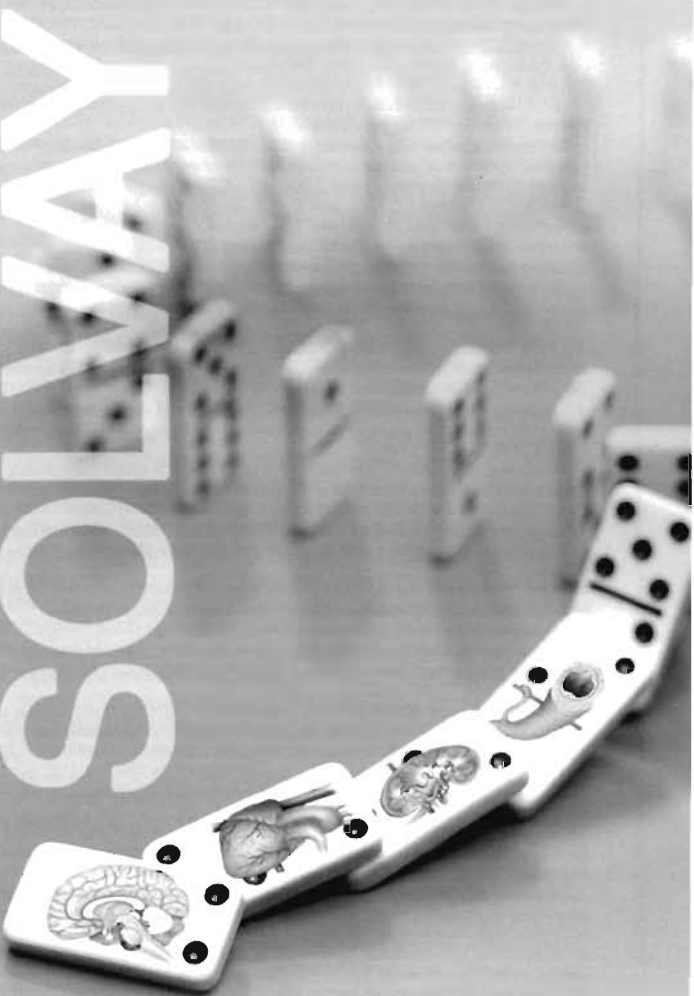
Назначение агонистов имидазолиновых рецепторов (моксонидина) приводит к снижению симпатической гиперактивации и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину [63]. В двух небольших исследованиях продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность, подтвержденная при суточном мониторировании АД моксонидина у женщин с АГ в перименопаузе [64] и с МС [65].

Заключение

Необходимость выделения менопаузального МС в отдельное состояние обусловлена высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в этой популяции. Идентификация больных с менопаузальным МС должна проводиться с помощью критериев Национальной образо-

Гипертония и метаболический синдром

цепная реакция



МОКСОНИДИН
Физиотенз®
СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ



**SOLVAY
PHARMA**

119991, Москва, ул. Вавилова, 24, эт.
тел.: (095) 411-6911
факс: (095) 411-6910
Http://www.solvay-pharma.ru
E-mail: info@solvay-pharma.ru

вательной программы по холестеролу, с дополнительным определением уровня С-РБ. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений должна включать мероприятия по изменению образа жизни, липидснижающую и антигипертензивную терапию.

Литература

- Executive summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
- European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1–10.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
- Miller AM, Wilbur J, Chandler PJ, Sorokin O. Cardiovascular disease risk factors and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union. *Women Health* 2003; 38: 19–36.
- Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 341–55.
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404–11.
- Faria AN, Ribeiro Filho FF, Gouveia Ferreira SR, Zanella MT. Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women. *Obes Res* 2002; 10: 1203–6.
- Brochu M, Stirling RD, Tchernof A et al. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2378–84.
- Rendell M, Hulten UL, Tornquist C et al. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 744–9.
- Hernandez-Ono A, Monter-Carrel G, Zamora-Gonzalez J et al. Association of visceral fat with coronary risk factors in population-based sample of postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 26: 33–9.
- Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB et al. Waist circumference vs body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1183–8.
- Louergrove JA, Silva KDRR, Wright JW, Williams CM. Adiposity, insulin and lipid metabolism in post-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 475–86.
- Walton C, Godsland IF, Proudler AJ et al. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 466–73.
- Nilsson PM, Lind L, Pollare T et al. Differences in insulin sensitivity and risk marker due to gender and age in hypertensives. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 51–6.
- Kim HS, Abbasi F, Lamendola C et al. Effect of insulin resistance on postprandial elevations of remnant lipoprotein concentrations in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 592–5.
- Feldstein CA, Akopian M, Renaud A et al. Insulin resistance and hypertension in postmenopausal women. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl. 1): S145–50.
- Tob MJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Poehlman ET. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000; 23: 801–6.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 427–33.
- Staessen J, Gmochio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 507–14.
- Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780–9.
- Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C et al. Early cardiac changes after menopause. *Hypertension* 1998; 32: 764–9.
- Sherwood A, Thurston R, Steffen P et al. Blunted nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2001; 14: 749–54.
- Rosenthal T, Opard S. Hypertension in women. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 691–704.
- Kotchen JM, Kotchen TA. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 505–12.
- Nickenig G, Baumer AT, Grobe C et al. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998; 97: 2197–201.
- Vilecco AS, de Aloyso D, Radi D et al. Plasma catecholamines in pre- and postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 152–62.
- Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 2903–8.
- Barbagallo M, Dominguez LJ, Licata G, Resnick LM. Effects of aging on serum ionized and cytosolic free calcium: relation to hypertension and diabetes. *Hypertension* 1999; 34: 902–6.
- Tsuda K, Kinoshita Y, Kimura K et al. Electron paramagnetic resonance investigation on modulatory effect of 17 β -estradiol on membrane fluidity of erythrocytes in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1306–12.
- Anichkov DA, Maksina AG, Sbokast NA. Relations of erythrocyte membrane properties to components of metabolic syndrome in women. *Med Sci Monit*. In press.
- Сметник ВП, Шестакова ИГ. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Тер. арх.* 1999; 10: 61–5.
- LaRosa JC. Evidence-based management of dyslipidemias in women. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 379–85.
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart diseases risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
- Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998; 158: 617–21.
- Bolego C, Poli A, Paoletti R. Cardiovascular risk in diabetic women. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 79–81.
- Howard BV, Cowan LD, Go O et al. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. *Diabetes Care* 1998; 21: 1258–65.
- Barrett-Connor EL, Cohn B, Wingard D et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? *JAMA* 1991; 265: 627–31.
- Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1: 1.
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104–9.
- Chan JCN, Cheung JCK, Stehouwer CDA et al. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the metabolic syndrome – an analysis by structural equation modeling. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 994–1008.
- Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 66–73.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813–8.
- Frochlich M, Imhof A, Berg G et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835–9.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–7.
- Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399–403.
- Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002; 39: 197–202.
- Lin Y, Rajala MW, Berger JP et al. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001; 276: 42077–83.
- Kern PA, Di Giorgio GB, Lu T et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779–85.
- Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23: 90–119.
- Han TS, Sattar N, Williams K et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 2016–21.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–65.
- Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942–7.
- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 1799–804.
- Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R et al. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 2003; 26: 1673–8.
- Mosca L, Collins P, Herrington DM et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499–503.
- Luyker MDP, Khosla S, Owen WG, Miller VM. Prospective randomized study of effects of unopposed estrogen replacement therapy on markers of coagulation and inflammation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3629–34.
- Kob KK, Schenke WH, Wacławski MA et al. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 1531–3.
- Mostaghel E, Waters D. Women do benefit from lipid lowering: latest clinical trial data. *Cardiol Rev* 2003; 11: 4–12.
- Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Клинико-фармаколог. тер.* 2000; 2: 5–30.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
- Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 464–70.
- Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl. 3): S29–35.
- Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Макалкин ВИ. Патогенетическая роль мексонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. *Кардиология* 2002; 11: 32–5.
- Аничков ДА, Шостак НА. Эффективность мексонидина у женщин с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома при исходно высокой частоте сердечных сокращений. *Кардиология* 2002; 11: 40–3.

Кризисы при гипертонической болезни вчера и сегодня

147-151

А.П.Голиков

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



До восьмидесятых годов XIX века большинство отечественных и зарубежных авторов гипертонические кризисы связывали с почечным генезом. Исследования Frederix Mahomed (1874–1877 гг.) и других авторов поставили под большой вопрос все гипертонии, в том числе с кризовым течением почечного происхождения. На основании результатов проведенных исследований началась дискуссия, в которой все больше появлялось сторонников существования артериальной гипертонии (АГ) внепочечного генеза.

Учение о гипертонической болезни как самостоятельном заболевании в большей степени было связано с именами русских клиницистов. Открытие Н.С.Коротковым в 1905 г. аускультативного неинвазивного метода измерения артериального давления (АД), поддержанное Яновским и другими клиницистами в последующие годы, позволило после длительной дискуссии обосновать гипертоническую болезнь как самостоятельное заболевание, временами осложняющееся кризовым течением. В 1922 г. Г.Ф.Ланг впервые выдвинул гипотезу о важной роли нейротенных факторов в патогенезе гипертонической болезни. Следует отметить, что он первым подметил, что гипертоническая болезнь в большинстве протекает как самостоятельное заболевание, но встречаются случаи симптоматической гипертонии, генез которой связан с другими заболеваниями. Поэтому для правильной постановки диагноза гипертонической болезни при первичном исследовании больных с АГ следует исключать симптоматическую гипертонию.

Великая Отечественная война 1941–1945 гг. особо обострила вопрос о гипертонической болезни. Среди военнотружущих, участвующих в боевых операциях, отмечено увеличение числа лиц с повышенным АД, что, казалось, подтверждало роль психоэмоциональных факторов в развитии гипертонической болезни. В первые месяцы блокады Ленинграда с бомбежкой города и промышленных объектов также отмечено увеличение числа жителей с повышенным АД. Однако в последующий период блокады на фоне резко ухудшенного питания с развитием синдрома алиментарной дистрофии отмечали гипотонию. Это был тяжелый период в жизни населения Ленинграда.

После снятия блокады Ленинграда (18–27 января 1943 г.) и постепенного улучшения питания, снижения нервно-психического напряжения, возвращения населения к нормальному образу жизни стало нарастать число больных гипертонической болезнью, протекающей с тяжелыми клиническими проявлениями на фоне высокого АД. Рост числа больных гипертонической болезнью с тяжелым течением особенно в возрасте 30–50 лет был настолько велик, что большинство терапевтических отделений больниц Ленинграда было заполнено пациентами с тяжелыми формами гипертонической болезни, протекавшей на фоне высокого диастолического АД (ДАД) с тяжелыми клиническими проявлениями, кризами, которые протекали по церебральному, кардиальному или цереброкорональному варианту. Терапия (кровопускание, сернокислая магнезия, мочегонные средства, папаверин, пиявки) была малоэффективна. До 40% больных погибали от нарастающей сердечной недостаточности, острой коронарной недостаточности, нарушения мозгового кровообращения.

С учетом ситуации, возникшей в Ленинграде в связи с постблокадной тяжело протекающей гипертонией, была проведена научно-практическая конференция с участием ведущих ученых-клиницистов и организаторов здравоохранения. С программным докладом выступил Г.Ф.Ланг. Он подчеркнул клинические особенности постблокадной гипертонии, тяжело протекающей на фоне высокого АД. Гипертоническая болезнь осложнялась острой сердечной недостаточностью, на фоне кризов раз-

вивались нарушения мозгового, коронарного кровообращения вплоть до инфаркта миокарда с неблагоприятным исходом. Лечение было малоэффективным. Больничная летальность достигала 35–50%.

Г.Ф.Ланг, не отрицая роль неврогенных факторов в развитии гипертонической болезни, подчеркнул роль других, еще не изученных градиентов крови, усугубляющих метаболические нарушения всех систем организма и обуславливающих тяжесть течения гипертонической болезни. Он призвал клиницистов, патофизиологов, биохимиков и фармакологов объединить усилия по более углубленному изучению патогенетических механизмов гипертонической болезни и к разработке эффективных препаратов для успешного лечения больных гипертонической болезнью.

А.Л.Мясников как ближайший ученик Г.Ф.Ланга включился в изучение гипертонической болезни по трем направлениям:

1. Продолжил клинические наблюдения за больными с тяжелыми формами гипертонической болезни с целью более углубленного изучения клинических проявлений заболевания и возможности использования для лечения существующих и появляющихся гипотензивных препаратов.

2. Углубленного изучения нейровисцеральных факторов у больных гипертонической болезнью от начальных клинических ее проявлений до терминальных состояний с целью выделения компонентов, усугубляющих проявления гипертонической болезни.

3. В связи с отсутствием успехов в лечении тяжелых форм гипертонической болезни с кризовым течением считал возможным проведение немедикаментозного лечения лиц молодого возраста с начальными стадиями гипертонической болезни.

Первым этапом этих исследований было использование существовавших и утвержденных нормативов АД. В тот период их не оказалось. В 1949–1954 гг. по инициативе А.Л.Мясникова группа сотрудников кафедры во главе с З.М.Волынским по единой методике провела измерение АД у 109 000 жителей Ленинграда в возрасте от первого дня рождения до 94 лет. Материалы исследования были обработаны математиками специального факультета университета и врачами-специалистами по статистической обработке результатов исследований. Рекомендованные возрастные нормативы АД представлены в табл. 1. В начале они были использованы врачами клиники при исследовании пациентов, а также при профилактических осмотрах здоровых лиц разных возрастных групп. При измерении АД существенных расхождений в цифрах АД не было. В результате выработанные возрастные нормативы АД А.Л.Мясниковым были представлены только что образованной экспертной комиссии ВОЗ. После тщательной проверки представленные возрастные нормативы были утверждены ВОЗ для широкого использования в практике врачами многих стран мира.

С тех пор прошло много лет. Американская ассоциация кардиологов и Европейское общество кардиологов рекомендуют другие нормативы, но единства подхода к возрастным особенностям не существует. Пользуясь много лет выработанными в РФ нормативами, мы отмечаем их отличительные особенности (см. табл. 1), предлагаемые другими авторами:

- 1) широкий диапазон САД и ДАД у здоровых лиц;
- 2) в пожилой группе нормативы САД и ДАД сдвигаются в сторону повышения на 5–10 мм рт. ст.;
- 3) выделены переходные зоны в сторону гипертонии и гипотонии;
- 4) выведена формула идеального АД, по которой человек, освоивший измерение АД тонометром или аппаратом Рива-Роччи, может сам по формуле произвести определение своего давления.

Таблица 1. Нормативы АД у здоровых лиц

Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.

Возраст, лет	Пограничная зона <	Пределы колебаний АД у нормотоников	Пограничная зона >
18–44	90–94	95–134	135–139
45*–49*	90–94	95–139	140*–144*
50*–94*	90–94	95–144	145*–149*

Формула идеального САД
 $\text{САД} = 102 + (0,6 \times \text{возраст})$

ДАД, мм рт. ст.

Возраст, лет	Пограничная зона <	Пределы колебаний АД у нормотоников	Пограничная зона >
18–19	50–54	55–84	85–89
20–24	50–54	55–84	85–89
25–49	55–59	60–84	85–89
50*–54*	55–59	60–89	90*–94*
55*–94*	60–64	65–94	95*–99*

Формула идеального ДАД
 $\text{ДАД} = 63 + (0,4 \times \text{возраст})$

Исходя из выработанных нормативов, все лица с повышенным АД подробно обследованы на предмет исключения симптоматических гипертензий. В табл. 2 представлено распределение лиц с повышенным АД по группам: вторичные симптоматические гипертензии и лица с гипертонической болезнью.

После выработки нормативов АД были проведены динамические наблюдения за группой лиц с пограничной зоной АД практически здоровыми, но имеющие тенденцию к повышению АД от 140/90 до 160/100 мм рт.ст. Все 176 обследованных считались здоровыми, вели свободный образ жизни, при этом были предупреждены врачами о неблагоприятном влиянии курения, алкоголя, избыточного употребления соли, психоэмоциональных перегрузок. В результате через 17 лет при повторном обследовании в диспансере при клинике у 59,6% АД оказалось нормальным, все они были здоровыми, в то же время у 20% диагностирована гипертоническая болезнь I стадии. Среди них 10% были курящими, а 8% злоупотребляли алкогольными напитками. Таким образом, среди лиц с пограничной зоной в сторону гипертензии при несоблюдении рекомендованного режима, без врачебного наблюдения чаще развивалась гипертоническая болезнь.

Вторая группа в составе 197 человек в возрасте 18–29 лет с гипертонической болезнью в первой фазе в течение пяти лет находилась на немедикаментозном лечении в условиях медчастей военно-морских училищ. Это были курсанты военно-морских училищ. Они соблюдали предписанный режим учебной нагрузки и питания с ограничением содержания в пище поваренной соли, животных жиров. Гипотензивных препаратов им не назначали.

Один раз в течение года курсанты (по группам) находились в клинике, где наряду с обследованием им был предписан удлиненный ночной сон, проводилась лечебная гимнастика и психотерапия. После выписки из клиники они чувствовали себя отдохнувшими и продолжали учебу.

За период учебы у 16,8% наступило выздоровление, у 25,4% АД было в переходной зоне. Курсанты жалоб не предъявляли, у 55,3% АД оставалось на прежнем уровне, но не было изменений со стороны почек, глазного дна, не было нарушений сна. Лишь у 2,5% отмечены клинические симптомы перехода гипертонической болезни во вторую стадию. Как позже удалось установить, в прогрессировании гипертонической болезни, вероятно, играл наследственный фактор. У родителей этих курсантов была гипертоническая болезнь в возрасте 40–50 лет.

Все наблюдаемые нами курсанты успешно окончили военно-морские училища. Два офицера в возрасте 33 лет, ранее служившие на флоте, были оставлены в училищах для подготовки к преподавательской деятельности и не имели симптомов гипертонической болезни.

Опыт работы клиники совместно с врачами медчастей военно-морских училищ широко обсуждался как по-

ложительный метод безмедикаментозного лечения гипертонической болезни в закрытых гарнизонах. И в последующем он был рекомендован для диспансерного наблюдения за рабочими с гипертонической болезнью крупных промышленных предприятий.

Одновременно продолжалось лечение больных с выраженными клиническими проявлениями гипертонической болезни с кризовым течением. За этот период течение заболевания реже сопровождалось кризами. Клиника получала эффективные гипотензивные препараты. Применение их сопровождалось благоприятным течением заболевания. Большинство больных переводили на амбулаторное лечение с возвращением к трудовой деятельности.

В то же время отмечено более частое поступление в клинику на лечение по поводу гипертонической болезни рабочих ряда предприятий. В результате были проведены исследования по распространению гипертонической болезни среди рабочих ряда предприятий. Первое исследование было проведено у рабочих ликеро-водочного завода, большинство из которых регулярно 3 раза в день употребляли по 200 мл водки или 125 мл чистого спирта. Всего обследованы 117 человек, проработавших на заводе более 3 лет и регулярно употреблявших водку или крепкие спиртные напитки. Среди обследованных у 32% при неоднократном измерении АД оно оказалось повышенным, при этом дополнительное исследование позволило установить гипертоническую болезнь второй стадии. Некоторые больные были госпитализированы, а 75% находились на диспансерном наблюдении при медчасти. В результате проведенных лечебно-профилактических мероприятий за два года удалось снизить процент лиц с гипертонической болезнью до 20, сохранив трудоспособность. В то же время 10% были переведены на инвалидность и уволены с завода в связи с выраженными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. В клинике проведены специальные исследования о влиянии алкоголя на центральную нервную систему и установлено его неблагоприятное действие на кору головного мозга.

При обследовании рабочих пивоваренного завода, круглосуточно разливающих в цистерны пиво, за сутки выпивающих до 18 л пива и проработавших на предприятии от 3 до 10 лет, гипертоническая болезнь диагностирована у 30%. В условиях клиники обследованы 30 человек. Диагноз гипертонической болезни был подтвержден, но с выраженной гипертрофией левого желудочка сердца, сердечной недостаточностью. При исследовании в клинике установлен диагноз гипертонической кардиопатии.

Влияние табака изучено у 1951 рабочего, выкуривающего за рабочий день 2 пачки сигарет. У 19,1% лиц, проработавших на фабрике свыше 5 лет, АД оказалось повышенным. Обращал внимание тот факт, что наряду с повышением давления часто возникали за грудиной боли с электрокардиографической динамикой, указывающей

Таблица 2. Распределение лиц с повышенным АД по группам

Вторичные симптоматические гипертонии	Гипертоническая (эссенциальная) болезнь
Коарктация аорты Атеросклероз почечных артерий Центрально-нервные Паренхиматозные заболевания почек Эндокринные (первичный альдостеронизм, феохромодитома, синдром Кушинга и др.) Лекарственная гипертония Опухоль мозга Наследственная гипертония	

на ухудшение коронарного кровообращения. Даже у некурящих сотрудников табачный дым вызывал гипертензию.

Таким образом, исследование АД у рабочих промышленных предприятий свидетельствовало о влиянии профессиональных факторов на развитие гипертонической болезни и требовало более углубленной разработки профилактики.

В 60-е годы улучшилось оснащение медицинской аппаратурой и обеспеченные лечебными препаратами медицинских учреждений. Начали открываться кардиологические кабинеты и отделения в стационарах. При крупных промышленных предприятиях открылись специализированные профилактории для больных гипертонической болезнью. На этом фоне резко снизилось число больных с осложненными гипертоническими кризами, а в регионах, где проводилась диспансеризация населения, снизилась заболеваемость гипертонической болезнью. Неврогенный фактор, как и наследственный, в развитии гипертонической болезни играл меньшую роль.

Сессия Академии медицинских наук СССР в 1964 г. была посвящена профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. А.Л.Мясников в докладе "О лечении и профилактике гипертонической болезни" наметил перспективу излечения и более легкого течения гипертонической болезни. Участники сессии разъехались с оптимизмом, нацеленным на снижение сердечно-сосудистых заболеваний.

Так закончился первый сложный период изучения гипертонической болезни с кризовым течением. Условно назовем его вчерашним периодом.

У каждого времени свои проблемы и трудности. Какие задачи стоят перед медицинской наукой и здравоохранением в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в новых условиях? С конца 80-х годов XX века с развалом СССР и образованием Российской Федерации резко возросла смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. По распространению гипертоническая болезнь выдвинулась на первое место.

Проблема борьбы с ССЗ переросла рамки только медицины, стала государственной, а в последнее десятилетие и проблемой национальной безопасности. В чем причина?

Неблагоприятная демографическая ситуация последнего десятилетия XX века в России в основном связана с резко возросшей смертностью от ССЗ. С 1990 по 2001 г. она увеличилась с 617,4 до 869,9 на 100 000 населения. Большую тревогу вызывает значительное повышение смертности от этих заболеваний у молодых людей трудоспособного возраста.

В 2001 г. по сравнению с 1990 г. смертность от ССЗ возросла в группе лиц 20–24 лет на 83,1%, 25–29 лет на 99,3%, 30–34 лет на 82,1%, 35–39 лет на 68%, 40–44 лет на 59,6%. Эти данные свидетельствуют о резком омоложении смертности населения от ССЗ. От ишемической болезни сердца погибает почти в 2 раза больше населения (25,1%), чем от злокачественных новообразований (13%). По показателю ожидаемой продолжительности жизни Россия стоит на одном из последних мест даже среди развивающихся стран. Увеличение смертности нельзя связывать с различиями в состоянии медицинской помощи или экономических показателей региона.

Определяется отчетливая закономерность анализа причин высокой смертности с начала 90-х годов XX века. Первый пик высокой смертности связан с распадом СССР, сопровождавшимся потерей жизненных ориентиров, резким и внезапным изменением стиля и основ привычной жизни, с реформами, которые привели к обнищанию народа, появлению безработицы. В тот период Центр профилактической медицины, по данным выборочных групп населения, определил резкое истощение жизненных сил, возрастание в обществе уровня стресса и увеличение распространения депрессии, дистресса.

После некоторой стабилизации ситуации в 1996–1997 гг. новый пик увеличения смертности зарегистрирован в 1998–1999 гг. после тяжело пережитого дефолта.

О возрастании нервно-психического напряжения в обществе можно судить по значительному росту смертности (от 39 150 случаев в 1990 г. до 56 934 в 2000 г.). Вновь возникает вопрос о роли нервно-психического перенапряжения, эмоционального стресса в возникновении ССЗ, поднятый еще Г.Ф.Лангом и А.Л.Мясниковым. Тогда эта проблема встала в связи с трагедией Отечественной войны, сегодня для значительной части населения – это трагедия разрушения жизненных основ самого существования.

Одна из важнейших проблем не только кардиологии, но и медицины в целом – борьба с АГ. Ее значение обусловлено тем, что заболевание является одним из основных факторов риска формирования атеросклероза. В России свыше 40 млн человек имеют повышенное АД, но только 36,9% из них наблюдаются врачами, причем эффективно лечится лишь 12,2%. С учетом этих обстоятельств Правительством принята специальная Федеральная программа по борьбе с АГ.

Сегодня более глубоко изучен патогенез АГ. При этом гипертоническая болезнь считается многофакторным заболеванием с решающей ролью нарушений функций регуляторных механизмов кровообращения на уровне центральной нервной и вегетативной систем. Конечно, не исключается значение состояния почек, гормональных и метаболических факторов в формировании гипертонической болезни. Но самое главное достижение в кардиологии в том, что мы можем контролировать АД более чем у 90% больных.

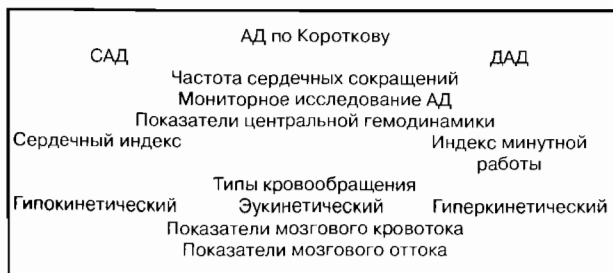
В чем же причина неудовлетворительных результатов в профилактике и лечении гипертонической болезни и симптоматических гипертоний. Врачи еще недостаточно занимаются выявлением больных гипертонической болезнью, особенно ее начальных формами, так называемой "мягкой гипертонией" с умеренным повышением АД. А ведь эти формы также опасны с точки зрения возникновения инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения, как и высокие исходные уровни АД. Ведь нередко мягкая гипертоническая болезнь переходит в кризовое течение, а криз – это прямой выстрел в сердце или мозг. Знания практических врачей о возможностях лечения гипертонической болезни и других форм АГ еще недостаточны, особенно с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания. Обеспечение информированности врачей, так же как и больных, является важнейшей задачей борьбы с АГ.

Мало уделяется внимания изучению гипертонической болезни с кризовым течением. Москва стоит на одном из первых мест по распространению гипертонической болезни с кризовым течением. По данным Московской станции скорой медицинской помощи, гипертонические кризы при гипертонической болезни составляют около 20% среди причин всех вызовов бригад скорой медицинской помощи. По-видимому, это является следствием неудовлетворительного лечения гипертонической болезни. Кроме того, у каждого больного существует конкретный механизм, провоцирующий гипертонический криз, и среди них известны различные виды стресса.

Для врачей догоспитального этапа купирование гипертонического криза представляет сложную задачу. При неосложненном кризе врач на догоспитальном этапе обязан оказать экстренную помощь. Рекомендаций по купированию неосложненных кризов множество, начиная от внутривенного введения гипотензивных пре-

Таблица 3. Методика применения гипотензивных средств для купирования неосложненных гипертонических кризов

Препарат	Лекарственная группа	Доза, мг	Скорость введения, мг/мин
Эбрантил	Блокатор α_1 -адренергических рецепторов и 5-HT _{1A} -серотониновых рецепторов	50	0,8
Даларгин	Синтетический олигопептид	20	0,7
Дилзем-Ретард	Блокатор кальциевых каналов	50–75	2,5
Нимотоп	Блокатор кальциевых каналов	30–40	0,03
Энап	Ингибитор АПФ	1,25–2,5	0,04–0,08



паратов до внутримышечного введения сернокислой магнезии с папаверином. При этом не учитывается скорость введения препарата, что не только купирует криз, но может вызвать осложнения вплоть до нарушения мозгового кровообращения или развития инфаркта миокарда.

Сотрудники отдела неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского в течение 25 лет наряду с изучением инфаркта миокарда разрабатывают методы эффективного лечения и профилактики гипертонических кризов. Обследованы свыше 500 больных с гипертоническими кризами. Апробировано более 15 лекарственных препаратов с использованием современных методов оценки контроля за проводимым лечением. НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского стал центром по выработке эффективных методов лечения и профилактики при гипертонических кризах.

Большое внимание уделяется лечению и профилактике гипертонических кризов. В отличие от многих авторов, рекомендующих таблетированные препараты, содержащие 3–4 химических гипотензивных ингредиентов, сотрудники отдела неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского доказали возможность использования одного водорастворимого препарата, при внутривенном введении которого криз купируется, воздействуя на АД, мозговой кровоток, работу сердца, почек в сторону нормализации.

Среди 15 испытанных препаратов для купирования и профилактики гипертонических кризов к внедрению в практику рекомендованы пять: нимотоп, эбрантил, даларгин, дилзем-ретард, эналаприлат. В отличие от широко используемого для купирования кризов клофелина перечисленные препараты вызывают плавное снижение АД, не ухудшая коронарное кровообращение.

Клинические варианты гипертонических кризов определяются в основном двумя факторами – скоростью нарастания системной АД и степенью нарушения регионарного кровообращения. По доминирующим клиническим проявлениям выделяют церебральный, кардиальный и смешанный варианты гипертонического криза. Можно отметить, что все варианты в той или иной степени сопровождаются церебральными симптомами, обусловленными гипертонической энцефалопатией.

При исследовании параметров системной гемодинамики у 50% больных обнаруживается эукинетический тип кровообращения, у 37% – гипокинетический тип кровообращения и только у 13% больных – гиперкинетический. Как правило, гиперкинетический тип кровообращения свойствен начальным стадиям гипертонической болезни. При III стадии по частоте преобладает гипокинетический тип гипертонического криза. Из 15 апробированных гипотензивных препаратов для купирования кризов использовали лишь хорошо зарекомендовавшие себя лечебные средства. В табл. 3 отражена методика применения пяти гипотензивных препаратов, указаны доза и скорость внутривенного введения гипотензивного препарата.

Введение гипотензивных средств на высоте криза и в процессе введения препаратов контролируется следующими исследуемыми параметрами:

Выбор препаратов с оценкой состояния центрального и регионарного кровообращения обусловлен недостаточным освещением в литературе методики их применения.

В отличие от четырех препаратов, вводимых внутривенно капельно в течение 30–40 мин, эналаприлат в дозе 1,25–2,5 мг в 10 мл водного раствора можно вводить внутривенно струйно, получая желаемый гипотензивный эффект с улучшением клинических проявлений. При этом эналаприлат нормализует АД при любом типе гемодинамики.

Для динамического наблюдения используется аппаратно-программный импедансометрический комплекс. Регистрация реоэнцефалограммы обычно обнаруживает сочетание повышенного мозгового сосудистого сопротивления, нарушения венозного оттока из черепа и межполушарную асимметрию кровообращения. Эти процессы, объединяемые термином гипертонической энцефалопатии, включают патологические и защитные эффекты. Повышенный тонус мозговых артерий защищает мозг от гиперперфузии и отека в условиях повышенного системного АД. При гипертоническом кризе, осложненном инсультом, обнаруживаются прогрессирующие повышение артериального сосудистого тонуса и затруднения венозного оттока. Стаз крови в системе микроциркуляции и вторичный отек мозга являются следствием нарушения микроциркуляции, и нужно предостеречь от рекомендаций некоторых авторов использовать при лечении гипертонического криза мочегонные средства. Без должного снижения АД, снижения угрозы гиперперфузии мозга мочегонные препараты могут только усугубить нарушения функции мозга.

Рассуждения о мочегонных средствах носили бы теоретический характер, если бы в практике неотложной кардиологии не появилась возможность динамического контроля водного баланса с помощью метода двухчастотной импедансометрии. Проведенные исследования водного баланса на высоте гипертонического криза показали, что у 42% больных существует дефицит жидкости в организме, у 41% нет отклонений от должного уровня и лишь у 17% имеется ее задержка. Эти данные убедительно доказывают, что у 83% нет прямых показаний для применения мочегонных средств. Исключение представляют больные с острой левожелудочковой недостаточностью, при которой мочегонные препараты должны применяться. В остальных случаях следует проводить контроль водного баланса.

При гипертоническом кризе отмечается снижение вариабельности сердечного ритма, обусловленное возбуждением вегетативной нервной системы с преобладанием активности симпатического отдела. В этой связи определение показателей вариабельности сердечного ритма имеет дополнительное диагностическое значение. Степень изменения показателей вариабельности сердечного ритма при гипертоническом кризе зависит от длительности гипертонической болезни, нарушения функции органов-мишеней. Динамическое исследование состояния систем регуляции кровообращения показали, что у части больных вариабельность сердечного ритма остается сниженной длительное время или даже усугубляется, несмотря на снижение АД. Данное обстоятельство обращает внимание на необходимость постепенного снижения АД и контроля за функциональным состоянием метаболизма регионарного кровообращения.

Купирование криза следует проводить одним из обозначенных препаратов в условиях стационара под контролем перечисленных параметров.

При риске осложнений более целесообразна тактика внутривенного медленного введения гипотензивных средств с учетом вида осложнений. Такой способ позволяет контролировать эффект и регулировать скорость введения препаратов. При риске инсульта предпочтительны блокаторы медленных кальциевых каналов – нимодипин или дилтиазем. Наш опыт показал преимущества эбрантила перед прочими гипотензивными препаратами в нормализации мозгового кровообращения. Посредством блокады α_1 -адренорецепторов препарат тормозит вазоконстрикторный эффект катехоламинов и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление. В результате центрального действия тормозится активность центров регуляции кровообращения, что также способствует снижению повышенного сосудистого тонуса и предотвращает рефлексорную симпатикотонию. В результате не возникает выраженной тахикардии в ответ на периферическую вазодилатацию.

Проведенное контролируемое исследование позволило уточнить способ применения дилзема-ретард. Антагонист кальциевых каналов дилзем (дилзем гидрохлорид производства фирмы "Godecke") применялся для купирования гипертонического криза в дозе 75 мг со скоростью 2,5 мг/мин. При этом уровень САД снижался в среднем на 28%, ДАД – на 24% от исходного уровня. Ни в одном случае не было избыточного снижения АД или картины коллапса. После купирования острых проявлений гипертонического криза дилзем-ретард назначался для стабилизации состояния в средней суточной дозе 180–360 мг.

При острой левожелудочковой сердечной недостаточности предпочтение отдается препаратам, снижаю-

щим давление в малом круге кровообращения при минимальном риске ишемии миокарда. Наиболее доступными при этом являются инфузии нитроглицерина, диуретики, дроперидол и ингибиторы АПФ для парентерального введения. Однако последние самостоятельно не купируют отек легких и используются в комплексном лечении.

После купирования осложненного гипертонического криза требуется подбор гипотензивных препаратов для закрепления полученных результатов лечения. В настоящее время для закрепления лечебного эффекта и профилактики кризов рекомендуем использовать отечественный антиоксидант – мексикор. Использование мексикора в стационаре путем внутримышечного введения 300 мг 3 раза в сутки с последующим приемом внутрь капсул по 0,1 г трижды в день в течение 40–50 дней улучшает метаболизм, в 2 раза удлинит профилактику бескризового течения гипертонической болезни.

Такой метод лечения гипертонических кризов мы рекомендуем использовать сегодня. Предлагаемые контролируемые методы лечения и профилактики гипертонических кризов перечисленными гипотензивными препаратами с положительными результатами могут быть широко использованы в практике лечебных учреждений. В то же время мы не считаем эту сложную проблему решенной. С появлением новых гипотензивных препаратов и их клинической апробации следует внедрять их в практику для широкого использования не только в условиях стационаров, но и на догоспитальном этапе под контролем простых и широко доступных параметров, определяющих эффективность лечебных препаратов.

Предпосылки к изучению сердечно-сосудистых эффектов производных фуллерена // Литературный обзор

БИОЛ
37

Рус

151-154

А.В. Сыренский, М.М. Галагудза, Е.И. Егорова

СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ и СР РФ, Москва

Антиоксидантные эффекты фуллеренов

Способность фуллеренов и их производных инактивировать свободные радикалы кислорода была описана в 1991 г., когда Krustic и соавт. в журнале "Science" характеризовали фуллерен C_{60} как "губку, впитывающую свободные радикалы" [1]. Действительно, одна молекула фуллерена C_{60} способна присоединять 34 метильных радикала. Антиоксидантная эффективность фуллеренов зависит от числа активных центров и расстояния между активными центрами и атомами-мишенями. Фуллерены способны эффективно захватывать и инактивировать как супероксиданион-радикал, так и гидроксильные радикалы *in vivo* и *in vitro*.

Фуллерен C_{60} хорошо растворяется в органических растворителях, но практически нерастворим в воде. Это свойство резко затрудняет изучение физиологических и фармакологических эффектов фуллеренов. В связи с этим в настоящее время синтезирован целый ряд производных фуллерена C_{60} , обладающих удовлетворительной растворимостью в полярных растворителях. В частности, одно из водорастворимых производных фуллерена C_{60} , гексасульфобутил[60]фуллерен (ГСБФ), состоит из 6 сульфобутильных группировок, ковалентно присоединенных к решетке C_{60} .

Предпринимались попытки исследовать антиоксидантную активность ГСБФ при добавлении последнего в перфузионный раствор для перфузии изолированного сердца крысы по Лангендорфу. Chueh и соавт. воспроизводили 15-минутную глобальную ишемию изолированного сердца и 30-минутную реперфузию [2]. Содержание свободных радикалов в оттекающем от сердца перфузате в период реперфузии оценивали с помощью электронно-парамагнитно-резонансной (ЭПР) спектроскопии. При добавлении в перфузат ГСБФ интенсив-

ность ЭПР-сигнала, коррелирующая с содержанием свободных радикалов, была значительно ниже, чем в отсутствие ГСБФ.

Фуллеренол-1 представляет собой одно из водорастворимых производных полигидроксильированного фуллерена C_{60} с простым химическим составом из 60 углеродных атомов и множественных гидроксильных групп. Антиоксидантная активность фуллеренола-1 была продемонстрирована при трансплантации тонкой кишки в экспериментах на собаках [3]. Известно, что реперфузия ишемизированного трансплантата вызывает массивное образование свободных радикалов, играющих ключевую роль в повреждении трансплантата. Отражением этого факта является повышенное содержание конъюгированных диенов (КД) и малонового диальдегида (МДА) в ткани трансплантата после его реперфузии. Введение фуллеренола-1 приводило к снижению тканевого содержания КД и МДА, определенного через 30 и 60 мин после реперфузии. Кроме того, фуллеренол-1 предохранял трансплантат от вызванного ишемией реперфузией истощения тканевых запасов глутатиона.

Фуллерены и ишемически-реперфузионное повреждение

Протективные эффекты фуллеренов при ишемии-реперфузии легкого

Ишемически-реперфузионное повреждение легких представляет собой сложный многокомпонентный патологический процесс, характеризующийся воспалением, отеком и сосудистой дисфункцией. Важную роль в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения легких играют свободные радикалы кислорода. Имеется три главных источника свободных радикалов:

1. В ходе реперфузии поступающий в ткани кислород инициирует процесс окисления ксантина и гипоксантина к ксантинооксидазой, что приводит к образованию больших количеств супероксиданион-радикала и пероксида водорода. Пероксид водорода превращается в гидроксильные радикалы путем восстановления ионов металлов, например Cu^+ и Fe^{2+} .

2. Поврежденные ишемией митохондрии могут продуцировать большее количество электронов за счет их "утечки" из электронно-транспортной цепи. Эти электроны участвуют в образовании супероксиданион-радикала.

3. Ткани, поврежденные ишемией, могут образовывать повышенные количества хемоаттрактантов для нейтрофилов, среди которых особое значение придается лейкотриену B_4 и тромбоцитарноактивирующему фактору. Кроме того, при постишемической реперфузии увеличивается экспрессия адгезивных молекул на эндотелии. Привлеченные в очаг повреждения активированные нейтрофилы высвобождают свободные радикалы. Последние провоцируют вазоконстрикцию, которая является характерным проявлением ишемически-реперфузионного повреждения легких.

Одним из механизмов, посредством которых свободные радикалы вызывают повреждение легких, является взаимодействие гидроксильного радикала с атомами водорода метильных групп полиненасыщенных жирных кислот. Этот процесс инициирует перекисное окисление мембранных липидов, которое в свою очередь приводит к повышению жидкостности и проницаемости клеточных мембран. Установлено, что различные типы антиоксидантов способны ослаблять ишемически-реперфузионное повреждение легких. В работе Lai и соавт. оценивали способность водорастворимого производного фуллерена $\text{C}_{60} - \text{C}_{60}(\text{ONO}_2)_{7\pm 2}$ — снижать выраженность ишемически-реперфузионного повреждения изолированных легких крысы [4]. Показано, что $\text{C}_{60}(\text{ONO}_2)_{7\pm 2}$ обладает антиоксидантными свойствами и способностью освобождать оксид азота, проявляя эффекты, подобные эффектам нитроглицерина. Экспериментальный протокол включал 10 мин стабилизации, 45 мин ишемии и 60 мин реперфузии. Легкие вентилировали газовой смесью, содержащей 95% O_2 и 5% CO_2 . До и после ишемии регистрировали давление в легочной артерии (РЛА), давление в легочной вене (РЛВ), массу легких (W), легочное капиллярное давление и коэффициент фильтрации ($\text{K}_\text{ф}$). Ишемия вызывала повышение $\text{P}_{\text{ЛА}}$, W и $\text{K}_\text{ф}$ в контроле, однако $\text{C}_{60}(\text{ONO}_2)_{7\pm 2}$ ограничивал рост этих показателей, что рассматривали как ослабление ишемически-реперфузионного повреждения легких.

Протективные эффекты фуллеренов при ишемии-реперфузии кишки

В настоящее время имеется одно исследование, посвященное изучению эффектов фуллеренов на ишемически-реперфузионное повреждение кишки [5]. В острых экспериментах на собаках воспроизводили 60-минутную ишемию тонкой кишки с последующей реперфузией. Фуллеренол-1 в дозе 1 мг/кг вводили внутривенно за 30 мин до ишемии (профилактически) и немедленно после реперфузии (терапевтически). На 30 и 60-й минутах реперфузии в контроле было обнаружено значительное повышение содержания в кишке КД и МДА. Тканевое содержание глутатиона, напротив, было снижено через 60 мин после реперфузии. Гистологические изменения тонкой кишки в контроле включали отслойку поверхностного реснитчатого эпителия и небольшой отек слизистой оболочки через 60 мин после реперфузии. Фуллеренол-1 никак не менял гистологическую картину повреждения, но снижал тканевое содержание КД и МДА и повышал уровень глутатиона как при профилактическом, так и при терапевтическом введении.

Протективные эффекты фуллеренов при ишемии-реперфузии мозга

Одной из наиболее популярных экспериментальных моделей фокальной ишемии головного мозга является клипирование средней мозговой артерии (СМА) у монгольских песчанок через подвисочную краниотомию. Использование данного вида животных обосновано тем, что песчанки не имеют сообщения между каротидной и вертебробазилярной системами кровоснабжения

головного мозга, что дает возможность получать более воспроизводимые размеры инфаркта мозга при окклюзии только СМА. С использованием данной модели Yang и соавт. исследовали влияние нового водорастворимого производного фуллерена C_{60} (ГСБФ) на ишемическое повреждение головного мозга, вызванное 24-часовой окклюзией СМА у песчанок [6]. Исследовали три группы животных, получавших контрольную, низкую (0,5 мг/кг/день) и высокую дозы ГСБФ (5,0 мг/кг/день внутривенно в течение 2 нед). Через 24 ч после окклюзии СМА производили оценку объема инфаркта мозга с помощью окраски трифенилтетразолием. Длительная терапия ГСБФ приводила к значительному снижению размера инфаркта мозга (на 42–68% в сравнении с контролем). Авторы связали наблюдаемый нейропротективный эффект с антиоксидантной активностью ГСБФ. Примечательно, что после 2-недельного курса внутривенных инъекций ГСБФ масса тела животных снизилась на 10%, что говорит о наличии умеренного токсического эффекта ГСБФ.

Huang и соавт. [7] исследовали влияние ГСБФ на размер инфаркта мозга у крыс линии Long-Evans in vivo. Инфаркт мозга воспроизводили с помощью 60-минутной окклюзии правой СМА и обеих общих сонных артерий. Оценка размера инфаркта производили через 24 ч после окклюзии. ГСБФ вводили в различных дозах (0,1; 1; 10 и 100 мкг/кг) внутривенно в профилактическом (за 15 мин до окклюзии СМА) и терапевтическом (после снятия зажимов с общих сонных артерий) режимах. Введение ГСБФ в высоких дозах (10 и 100 мкг/кг) как в профилактическом, так и в терапевтическом режимах вызывало существенное снижение размера инфаркта мозга. Помимо этого, ГСБФ снижал содержание в плазме крови лактатдегидрогеназы, что рассматривали в качестве дополнительного нейропротективного критерия. Содержание NO в плазме после введения ГСБФ, напротив, было повышено.

В более позднем исследовании с использованием сходной модели ишемии-реперфузии головного мозга [8] изучены эффекты водорастворимого карбоксифуллерена при системном (внутривенном) и при локальном введении в церебровентрикулярную систему за 30 мин до ишемии-реперфузии. Карбоксифуллерен не ограничивал размер инфаркта мозга при внутривенном введении, что может быть связано с ограниченной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для данного соединения. Локальное введение карбоксифуллерена приводило к ограничению размера инфаркта, снижению количества продуктов перекисного окисления липидов в ишемизированной коре головного мозга и сохранению тканевого содержания глутатиона. Локальное введение карбоксифуллерена вызывало у подопытных животных негативные поведенческие реакции, проявлявшиеся в виде навязчивых движений (гиперкинезов), сопровождавшихся гибелью 20% животных. Эти данные указывают на потенциальную токсичность карбоксифуллеренов.

Влияние фуллеренов на сосудистый тонус

Одним из водорастворимых производных фуллерена C_{60} является мономалоновая кислота C_{60} (ММК C_{60}). ММК C_{60} вызывает специфическое ингибирование ацетилхолининдуцированной релаксации сосудистой гладкой мышцы при миографии спиральных полосок грудной аорты кролика [9]. Ацетилхолин стимулирует выработку оксида азота (NO) в эндотелии и вызывает релаксацию сосудистой гладкой мышцы, сокращенной адреналином. Следовательно, ингибирование вазодилатации, вызванное ММК C_{60} , может быть связано либо с блокадой продукции NO эндотелием, либо с ускорением инактивации NO свободными радикалами, в частности супероксиданион-радикалом. Выраженность ингибирующего эффекта ММК C_{60} составляла 59,7% от максимальной ацетилхолининдуцированной релаксации, что заставило Satoh и соавт. предположить наличие выраженной O_2 -генерирующей активности ММК C_{60} [9]. В подтверждение этому приводится тот факт, что ингибирующий эффект ММК C_{60} на ацетилхолининдуцированную релаксацию устранялся добавлением супероксиддисмутазы (СОД).

ММК C_{60} ингибировал также релаксацию лишенной эндотелия аорты кролика, вызванную NO-генерирующим агентом, S-нитрозо-N-ацетилпеницилламином (SNAP). Этот ингибирующий эффект также устранялся в присутствии СОД. В то же время ММК C_{60} не ослаблял релаксацию аорты, вызванную нитропруссидом натрия (НПН), также являющимся донором NO. Считается, что SNAP и НПН освобождают NO посредством различных механизмов, и это может объяснять разницу в эффекте ММК C_{60} на SNAP и НПН-индуцированную релаксацию. SNAP продуцирует NO за счет ферментов, локализованных на плазмалемме сосудистых гладких миоцитов, тогда как НПН отщепляет NO в цитоплазме миоцитов и одновременно активирует в ней растворимую гуанилатциклазу.

Кроме того, ММК C_{60} никак не влиял на вызванное агонистом β -адренорецепторов расслабление трахеи морской свинки, ацетилхолин- и гистамининдуцированное сокращение гладкой мышцы подвздошной кишки, серотонининдуцированное сокращение дна желудка и адреналининдуцированное сокращение выносящего протока крысы. Эти данные говорят о том, что ММК C_{60} не способен ингибировать агонистиндуцированные сократительные ответы гладкой мышцы, но способна подавлять расслабление сосудистой гладкой мышцы, опосредованное NO, по-видимому, за счет генерации свободных радикалов.

Альтернативное и более вероятное объяснение ингибирующего эффекта производных фуллеренов на эндотелийзависимое расслабление сосудистой гладкой мышцы было предложено Wolff и соавт. [10]. В данной работе изучалось влияние C_3 -трис-малонил- C_{60} -фуллерена и D_3 -трис-малонил- C_{60} -фуллерена на активность трех изоформ NO-синтазы, фермента, участвующего в образовании NO из L-аргинина. C_3 - и D_3 -трис-малонил- C_{60} -фуллерен ингибировали все три изоформы NO-синтазы. При этом кальций- и кальмодулинзависимые конститутивные изоформы (нейрональная и эндотелиальная NO-синтазы) ингибировались фуллеренами в большей степени, чем индуцируемая цитокинами изоформа. Изомер C_3 обладал более выраженными ингибирующими свойствами в отношении всех трех изоформ, чем изомер D_3 . Ингибирование NO-синтаз фуллеренами было полностью обратимым. По-видимому, ингибирование NO-синтаз не связано с антиоксидантными эффектами фуллеренов, а является результатом их прямого взаимодействия с ферментами. Для полноценного функционирования, включающего образование NO и восстановление кислорода (НАДФ-оксидазная активность), NO-синтаза должна иметь гомодимерную структуру. Предполагается, что связывание молекулы фуллерена с высокогидрофобным участком NO-синтазы, находящимся в области контакта двух субъединиц, обратимо препятствует их нормальному прилеганию друг к другу, необходимому для передачи электронов между субъединицами.

Исследование Huang и соавт. [11], посвященное изучению эффектов ГСБФ и ММК C_{60} на функцию аортальных колец морской свинки с сохраненным и удаленным эндотелием, выявило отсутствие релаксирующего эффекта ММК C_{60} на сокращенные адреналином препараты с сохраненным эндотелием. Ацетилхолин в тех же условиях вызывал расслабление. С другой стороны, ММК C_{60} существенно образом ослаблял релаксацию, вызванную ацетилхолином. ГСБФ вызывал расслабление сокращенных адреналином аортальных колец. Ацетилхолининдуцированное расслабление сокращенных адреналином аортальных полосок достоверно потенцировалось в присутствии ГСБФ. На аортальных кольцах, лишенных эндотелия, ГСБФ не вызывал расслабления. Расслабляющий эффект ГСБФ на сокращенные адреналином препараты не устранялся в присутствии супероксиддисмутазы. Однако расслабляющий эффект ГСБФ уменьшался в присутствии N(G)-нитро-L-аргинина (L-NAME) и метиленового синего. Эти результаты показывают, что вазодилаторный эффект ГСБФ на сокращенные адреналином аортальные кольца частично зависит от освобождения NO или NO-зависимых факторов из сосудистого эндотелия. Существует вероятность того, что ГСБФ активирует высвобождение NO из эндотелия аортальных колец.

Антипролиферативные и антиатерогенные эффекты фуллеренов

Атеросклероз и рестеноз сосудов после ангиопластики характеризуются патологической пролиферацией в сосудистой стенке гладких миоцитов и воспалительных клеток, а также накоплением белков внеклеточного матрикса. Важную роль в патогенезе атеросклероза и рестеноза играют пролиферативные ответы сосудистых гладких миоцитов и мононуклеарных лейкоцитов. Ранее было показано, что некоторые гидроксированные фенолы растительного происхождения (а именно, куркумин, эскулетин, скопарон и байкалеин) обладают антипролиферативными свойствами в культуре сосудистых миоцитов и мононуклеарных клеток [12]. Эти соединения обладают антиоксидантной активностью и, кроме того, ингибируют активность тирозинкиназы.

Недавно обнаружено, что фуллеренолы снижают пролиферативную активность сосудистых гладких миоцитов и мононуклеарных лейкоцитов. Фуллерен-1 ингибировал пролиферативные ответы сосудистых гладких миоцитов и мононуклеарных клеток, включая гладкомышечные клетки аорты крысы (клетки линии A7r5), гладкомышечные клетки коронарных артерий человека и человеческие лимфоциты [12]. Данный эффект был концентрационно-зависим. Фуллерен-1 является более сильным ингибитором пролиферации, чем аскорбиновая кислота. Образование супероксид-анион-радикала в сосудистых гладких миоцитах, индуцированное аллоксаном, подавлялось фуллереном-1. Было показано, что диабетогенный препарат "Аллоксан" стимулирует образование супероксид-аниона, что ингибируется СОД. Представляется вероятным, что фуллерен-1 функционирует как ловушка свободных радикалов. Супероксид-анион-радикал инактивирует NO, в результате чего образуется высокорекреационноспособный пероксинитрит-радикал ($ONOO^\cdot$). СОД предотвращает инактивацию NO супероксид-анион-радикалом. Фуллерен-1 может действовать через подавление супероксид-анион-радикала, таким образом предотвращая инактивацию NO и способствуя сохранению вазодилаторных реакций и антиатерогенезу.

Важным звеном патогенеза атеросклероза является окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Известно, что окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, что приводит к накоплению в последних липидов и формированию пенных клеток. Повышение устойчивости ЛПНП к окислению может ослабить или даже предотвращать развитие выраженных атеросклеротических повреждений. В настоящее время несколько исследований подтверждает способность естественных и синтетических антиоксидантов ослаблять выраженность атеросклеротических повреждений у животных и человека. В частности, благодаря высокой растворимости в липидах в качестве одного из наиболее эффективных антиоксидантов, ингибирующих перекисное окисление ЛПНП, рассматривается витамин Е. Однако антиоксидантная эффективность витамина Е в последние годы была поставлена под сомнение. Показано, что алфатокоферол облегчает перенос свободнорадикальных реакций из водной среды в ЛПНП и опосредует ценные свободнорадикальные реакции в липопротеиновом ядре [13]. В этой связи сейчас прикладываются большие усилия для поиска новых эффективных антиоксидантов, не обладающих подобной прооксидантной активностью. В исследовании Lee и соавт. рассматривались эффекты водорастворимого производного фуллерена C_{60} (ГСБФ) на процесс окисления ЛПНП в водной и липофильной фазах [14]. ГСБФ обладал выраженной способностью ингибировать окисление ЛПНП как в водной, так и в липофильной среде. Кроме того, внутривенное введение ГСБФ в течение 6 нед статистически достоверно уменьшало объем атеросклеротического повреждения восходящей аорты кроликов, содержащихся на высокохолестериновой диете.

Механизмы, благодаря которым водорастворимые антиоксиданты защищают ЛПНП от окисления, включают захват свободных радикалов в водной фазе перед их взаимодействием с липидами липопротеинов и/или сохранение и регенерацию связанных с липопротеинами антиоксидантов (превентивная стратегия). Жирораствор-

римые антиоксиданты, связанные с липопротеинами, действуют как цепьпрерывающие агенты и подавляют перекисное окисление липидов путем восстановления липопероксидных радикалов или формирования ковалентных соединений с ними. В противоположность водорастворимым антиоксидантам цепьпрерывающие антиоксиданты не могут предотвратить запуск перекисного окисления липидов или сохранить эндогенные антиоксиданты внутри липопротеинов. Учитывая эти различия водо- и жирорастворимых антиоксидантов, данные о высокой антиоксидантной активности ГСБФ указывают на то, что это соединение может действовать и как превентивный, и как цепьпрерывающий антиоксидант. Хотя точный механизм защиты ЛПНП с помощью ГСБФ не известен, можно предполагать, что он включает захват водных свободных радикалов благодаря легкому распределению ГСБФ в водной среде. Гидрофильность ГСБФ объясняется высоким отрицательным зарядом производных фуллеренов. Альтернативный механизм может включать специфическое связывание ГСБФ с ЛПНП. Последнее предположение дает хорошее объяснение тому, что водорастворимый ГСБФ ингибирует перекисное окисление ЛПНП, индуцированное липофильным инициатором, и существенно снижает дальнейшее перекисное окисление липидов даже после наступления стадии распространения.

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что витамины с антиоксидантными свойствами могут предотвращать атеросклероз. Низкое содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови и тканях рассматривается как фактор риска атеросклероза. Содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови обратно пропорционально смертности от ишемической болезни сердца. Имеются данные о том, что аскорбиновая кислота ингибирует пролиферативные ответы сосудистых гладких миоцитов и лимфоцитов. Однако антипролиферативные эффекты витамина С *in vitro* на клеточных культурах существенно слабее эффектов фуллеренола-1. Повидимому, фуллеренол-1 и аскорбиновая кислота помимо внутренней антиоксидантной активности обладают определенными эффектами на внутриклеточные сигнальные системы. Антипролиферативная активность фуллеренола-1 может быть опосредована ингибированием сигнальных путей, ведущих к синтезу ДНК. В частности, фуллеренол-1 и аскорбиновая кислота концентриционно-зависимо снижают активность тирозинкиназы С [14]. Таким образом, одним из механизмов

антипролиферативного эффекта фуллеренола-1 может быть ингибирование тирозинкиназы.

Представленные данные свидетельствуют, что производные фуллерена, обладающие выраженным антиоксидантным эффектом, могут рассматриваться как перспективные лекарственные средства для профилактики и коррекции ишемически-реперфузионных повреждений. Вместе с тем следует учитывать возможность как позитивных (усиление выработки NO сосудистым эндотелием), так и негативных (торможение синтеза NO) эффектов отдельных представителей производных фуллерена.

Literature

1. Krstic PJ, Wasserman E, Keizer PN et al. Radical reactions of C_{60} . *Science* 1991; 254: 1183–5.
2. Chueh SC, Lai MK, Lee MS et al. Decrease of free radical level in organ perfusate by a novel water-soluble carbon-sixty, hexa(sulfobutyl)fullerenes. *Transplant Proc* 1999; 31 (5): 1976–7.
3. Lai HS, Chen Y, Chen WJ et al. Free radical scavenging activity of fullereneol on grafts after small bowel transplantation in dogs. *Transplant Proc* 2000; 32 (6): 1272–4.
4. Lai YL, Murugan P, Huang KC. Fullerene derivative attenuates ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Life Sci* 2003; 72 (11): 1271–8.
5. Lai HS, Chen WJ, Chiang LY. Free radical scavenging activity of fullereneol on the ischemia-reperfusion intestine in dogs. *World J Surg* 2000; 24 (4): 450–4.
6. Yang DY, Wang MF, Chen IL et al. Systemic administration of water-soluble hexasulfonated C_{60} (FC4S) reduces cerebral ischemia-induced infarct volume in gerbils. *Neurosci Lett* 2001; 311 (2): 121–4.
7. Huang SS, Tsai SK, Chih CL et al. Neuroprotective effect of hexasulfobutylated C_{60} on rats subjected to focal cerebral ischemia. *Free Radic Biol Med* 2001; 30 (6): 643–9.
8. Lin AMY, Fang SF, Lin SZ et al. Local carboxyfullerene protects cortical infarction in rat brain. *Neurosci Res* 2002; 43 (4): 317–21.
9. Satoh M, Matsuo K, Kiriya H et al. Inhibitory effect of a fullerene derivative, monomalonate C_{60} , on nitric oxide-dependent relaxation of aortic smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1997; 29 (3): 345–51.
10. Wolff DJ, Papotu ADP, Mialkowski K et al. Inhibition of nitric oxide synthase isoforms by tris-malonate- C_{60} -fullerene adducts. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378 (2): 216–23.
11. Huang SS, Mashino T, Mochizuki M et al. Effect of hexasulfobutylated C_{60} on the isolated aortic ring of guinea pig. *Pharmacology* 2000; 64: 91–7.
12. Lu LH, Lee YT, Chen HW et al. The possible mechanisms of the antiproliferative effect of fullereneol, polyhydroxylated C_{60} , on vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 1998; 123 (6): 1097–102.
13. Bowry VW, Stocker R. Tocopherol-mediated peroxidation: the prooxidant effect of vitamin E on the radical-initiated oxidation of human low-density lipoprotein. *J Am Chem Soc* 1993; 115: 6029–44.
14. Lee YT, Chiang LY, Chen WJ, Hsu HC. Water-soluble hexasulfobutyl[60]fullerene inhibit low-density lipoprotein oxidation in aqueous and lipophilic phases. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224 (2): 69–75.

Роль артериальной гипертензии в структуре и исходах госпитализаций многопрофильного скорпомощного стационара

155-158

Рус.
Рез. англ.

Н.Ф.Плавун, В.В.Степанова, Ю.Л.Караулова, Ю.В.Котовская, Ж.Д.Кобалава, В.С.Моисеев
Городская клиническая больница №64, Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме. Проведен анализ роли артериальной гипертензии (АГ) в структуре и исходах госпитализаций многопрофильного скорпомощного стационара на основании ежегодных статистических отчетов и 9199 статистических карт больных АГ, госпитализированных в терапевтические, кардиологические и неврологические отделения ГКБ №64, за 2000–2001 гг. Выявлено, что основную долю пациентов с АГ составляют лица старше 60 лет с наличием осложнений и сопутствующих заболеваний (наиболее часто – ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, хронический бронхит). АГ являлась фоновым заболеванием у большинства пациентов, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Отмечены выраженные различия между показателями частоты АГ, по данным ежегодных итоговых статистических отчетов (3,6%) и индивидуальных статистических карт (23,4%), что приводит к существенному занижению реальной распространенности АГ в госпитальной практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, распространенность, осложнения, сопутствующие заболевания.

The role of arterial hypertension in the patterns and outcomes of hospitalizations at a multidisciplinary emergency care hospital

N.F. Plavunov, V.V. Stepanova, Yu.L. Karaulova, Yu.V. Kotovskaya, Zh. Kobalava, V.S. Moiseyev

Summary. The role of arterial hypertension (AH) in the pattern and outcomes of hospitalizations at a multidisciplinary emergency care hospital was analyzed, by using annual statistical reports and 9199 statistical cards on patients with AH, admitted to the therapeutic, cardiological, and neurological units of City Clinical Hospital No. 64 in 2000–2001. The bulk of patients with AH comprised above 60-year-old individuals having complications and concomitant diseases (most commonly coronary heart disease, diabetes mellitus, obesity, chronic bronchitis). AH was the background disease in most patients admitted to the hospital for myocardial infarction and acute cerebral circulatory disorders. There are great differences in the incidence of AH, as evidenced by annual final statistical reports (3.6%) and individual statistical forms (23.4%), which leads to the underestimation of the actual prevalence of AH in inpatient practice.

Key words: arterial hypertension, prevalence, complications, concomitant diseases.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущей проблемой современной медицины в силу ее распространенности и определяющего вклада в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний. В Российской Федерации почти половина взрослого населения страны имеют АГ [1]. По данным МЗ РФ, доля заболеваний органов кровообращения в структуре причин смертности в 2001 г. составила 55,8%. Основными заболеваниями, формирующими высокую смертность, являются ИБС (46,9%) и цереброваскулярные болезни (37,6%). Особенно высокий уровень смертности отмечается среди мужчин трудоспособного возраста [2].

Несмотря на значительную распространенность АГ и ее осложнений, в российской популяции отмечается недостаточная информированность и охват лечением пациентов. Результаты выборочных исследований показали, что только 48% лиц, страдающих АГ, знают о наличии у них заболевания, 34% – лечатся, лечатся эффективно – 11%.

В развитых странах АГ является медицинской прерогативой амбулаторного и профилактического звеньев медицинской службы, для России же характерна высокая частота вы-

зовов скорой помощи и госпитализаций в связи с неконтролируемой АГ или развитием ее осложнений. Высокая частота госпитализаций, связанных с АГ, послужила обоснованием введения в Первый Российский доклад экспертов по АГ раздела "АГ и госпитальная практика" (ДАГ 1, 2000 г.).

Таким образом, проблема госпитального ведения пациентов с АГ в России остается актуальной в виду высокой распространенности заболевания, больших расходов на обследование, лечение и пребывание в стационарах значительного контингента больных, которые в соответствии с современными терапевтическими возможностями должны преимущественно находиться на амбулаторном наблюдении.

Целью исследования явилась оценка роли АГ в структуре причин госпитализаций и больничной летальности.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ГКБ № 64 Департамента здравоохранения Москвы, являющейся основным стационарным лечебным учреждением Юго-Западного административного округа, население которого в 2002 г. составляло 1 млн 100 тыс. человек.

Рис. 1. Частота АГ, по данным официальных статистических отчетов и результатам анализа ИСК, и место АГ в структуре окончательного диагноза.

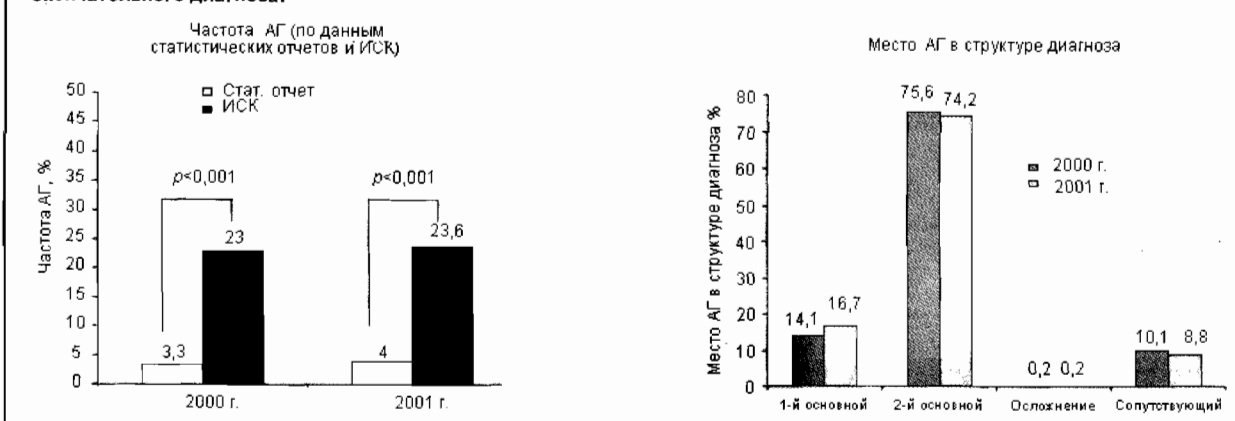


Рис. 2. Демографическая характеристика больных с АГ, госпитализированных в 2000 и 2001 гг.

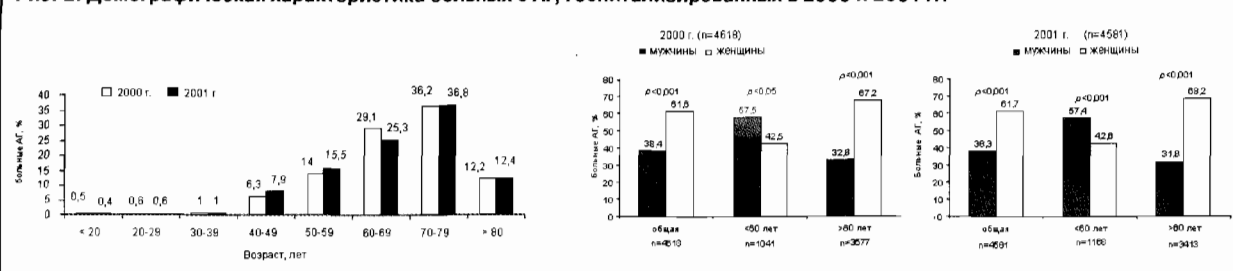


Рис. 3. Частота АГ у больных, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда или инсульта.

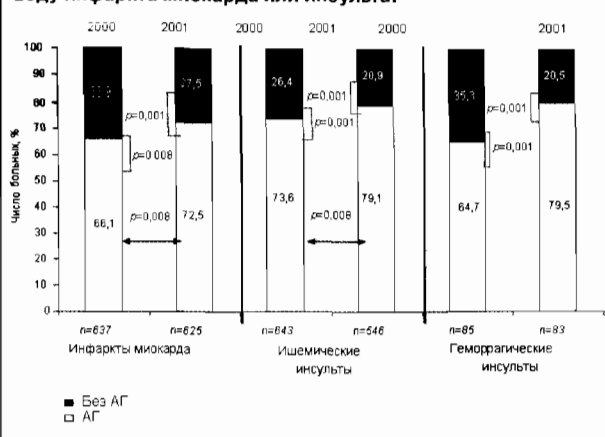
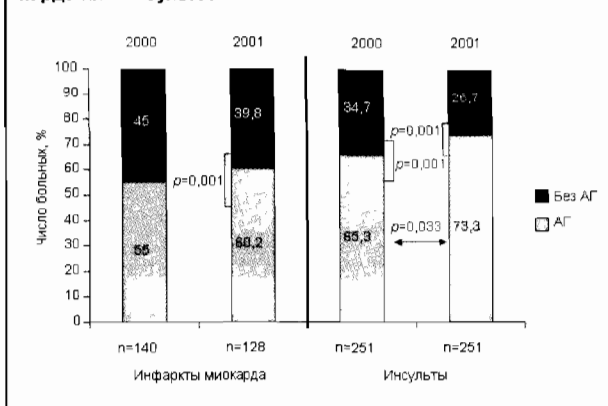


Рис. 4. Частота АГ у больных, умерших от инфаркта миокарда или инсульта.



Анализ роли АГ в структуре госпитализации и летальности проведен на основании изучения статистических отчетов (форма №30, ежегодно утверждаемая Госкомстатом России) за 2000 и 2001 гг.; 4618 статистических карт за 2000 г. и 4581 – за 2001 г. с указанной патологией. Проанализированы следующие параметры: пол и возраст больного; канал, длительность, кратность и период госпитализации; профиль коек; место АГ в структуре диагноза (первый или второй основной, осложнение основного, сопутствующее заболевание).

Статистическую обработку материала проводилась с использованием программы Excel 2000. Полученные результаты описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами; средними значениями и их стандартным отклонением. Для сравнения относительных показателей применяли односторонний точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ частоты АГ на основании статистических отчетов и индивидуальных статистических карт (ИСК)

С целью оценки места АГ в структуре причин госпитализации терапевтических, кардиологических и неврологических отделений проведен анализ ИСК больных, у которых АГ фигурировала в окончательном диагностическом заключении в качестве основного диагноза, в сопутствующих заболеваниях или осложнениях.

В окончательный клинический диагноз АГ вынесена у 9199 госпитализированных больных (4618 – за I период и 4581 – за II период). Таким образом, частота АГ в эти годы составила 23,0 и 23,6% соответственно, в то время как, по официальным статистическим данным, она составляла 3,3% в I периоде и 4,0% во II; $p < 0,0001$ для обоих периодов (рис. 1). Необходимо отметить, что были проанализированы статистические карты больных, госпитализированных в терапевтические, кардиологические и неврологические отделения, без учета пациентов хирургического профиля, в связи с чем можно предположить, что реальное число больных с АГ значительно выше.

При анализе места АГ в структуре диагноза было установлено, что в качестве основного диагноза она выставлена в 89,7% случаев в I периоде и в 90,9% во II периоде, однако в качестве первого основного (учитываемого при составлении статистических отчетов) – только в 14,1 и 16,7% случаев соответственно (см. рис. 1).

Таким образом, основным диагнозом АГ оказался «замаскированным» у 75,6% больных в 2000 г. и у 74,2% в 2001 г., что привело к недооценке реальной частоты АГ приблизительно в 7 раз.

Лица трудоспособного возраста (до 60 лет) составили соответственно 22,4% в I периоде и 25,4% во II. При изучении демографической характеристики больных АГ выявлено, что максимальное число госпитализированных пациентов приходится на возраст 60–79 лет. Процент больных в возрасте 60–69 лет составил 29,1% в I периоде и 25,3% во II периоде; в возрасте 70–79 лет – 36,2 и 36,8%, в возрасте старше 80 лет – 12,2 и 12,4% соответственно. Наименьшее число госпитализированных больных приходится на возраст моложе 30 лет – 1,1% в I периоде и 1,0% во II периоде (рис. 2).

Оба анализируемых периода характеризовались преобладанием мужчин среди больных моложе 60 лет – 57,5% против 42,5% женщин ($p = 0,03$) в I периоде и 57,4% против 42,6% ($p = 0,03$) во II периоде. В группе больных старше 60 лет наблюдали противоположную картину – в I периоде доля женщин составила 67,2%, во II периоде – 68,2%; $p < 0,001$ для обоих периодов (см. рис. 2).

У 73% госпитализированных больных АГ в I периоде и у 71,4% во II периоде отмечены сердечно-сосудистые осложнения. Наиболее часто регистрировали недостаточность кровообращения (58,6 и 60,0% соответственно), мозговые инсульты (15,5 и 13,7%), инфаркт миокарда (13,8 и 13,6%), гипертонический криз (8,7 и 9,1%) и нарушения ритма (8,8 и 10,5%).

В 89% случаев в I периоде и в 90,6% случаев во II периоде у больных АГ зарегистрированы сопутствующие заболевания, среди которых наиболее часто встречались ИБС (48,5 и 49,1%), хронический бронхит (15,4 и 18,8%), сахарный диабет (12,7 и 13,8%), ожирение (8,3 и 9,9%). Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного больного составило $1,7 \pm 1,5$ и $1,6 \pm 1,4$ в I и II периодах соответственно.

При анализе частоты госпитализаций больных АГ на протяжении года отмечено отсутствие сезонности госпитализаций с достаточно равномерным распределением пациентов по месяцам.

По экстренному каналу госпитализации поступило 87% больных АГ в 2000 г. и 82,1% в 2001 г. Впервые в течение года госпитализировано 80,1% пациентов в 2000 г. и 82,5% в 2001 г.

Таким образом, установлено, что основную долю госпитализированных пациентов с АГ составляют лица старше 60 лет с преобладанием женщин, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний. Наиболее частой сопутствующей патологией являются ИБС, хронический бронхит, сахарный диабет и ожирение. Отсутствовала сезонность гос-

питализаций. В 19% случаев имела место повторная госпитализация в течение года. Описанная картина носит воспроизводимый характер на протяжении двух периодов анализа.

По мнению Р.Г.Оганова, в России почти половина взрослого населения страны страдают АГ, что составляет около 42 млн человек. В настоящий момент АГ приобретает характер эпидемии, о чем свидетельствуют данные выборочных исследований ГНИЦПМ МЗ РФ. АГ отмечена более чем у 40% населения России, опасные тенденции наблюдаются у детей и подростков. Врачи практически полностью игнорируют случаи мягкой АГ, а широко распространенные диагнозы "нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу" и "атеросклеротическая гипертензия" маскируют уход от решения проблемы.

Анализ ИСК больных с острым инфарктом миокарда и инсультом

С целью изучения места АГ при инфаркте миокарда и инсульте был проведен анализ 1262 ИСК больных с инфарктом миокарда (637 пациентов за I период и 625 человек за II период) и 1356 пациентов с инсультами (соответственно 727 и 629 карт).

При сравнении частоты АГ среди пациентов с инфарктом миокарда отмечен достоверный рост их числа с 66,1% в I периоде до 72,5% во II; $p=0,008$ (рис. 3).

Среди больных, госпитализированных по поводу инсульта, также отмечено увеличение числа пациентов с АГ во II периоде анализа по сравнению с I периодом: при ишемических инсультах – с 73,6 до 79,1%, при геморрагических – с 64,7 до 79,5% (см. рис.3). Частота АГ среди больных, госпитализированных по поводу ишемического инсульта, была достоверно выше, чем у больных с инфарктом миокарда в оба периода анализа (I период – 66,1% против 73,6%, $p<0,05$; II период – 72,5% против 79,1%, $p<0,05$). По данным зарубежных авторов, АГ остается важнейшим фактором риска как ишемического, так и геморрагического инсульта.

Среди умерших больных как с инфарктом миокарда, так и с инсультом преобладали больные АГ (рис. 4). При этом если в I периоде анализа среди больных, умерших от инфаркта миокарда, доминирование больных с АГ было недостоверным, то во II периоде их доля была достоверно больше по сравнению с больными без АГ.

Распределение умерших от инфаркта миокарда больных по возрасту достоверно не изменилось: в 2000 г. среди больных АГ 5,2% были моложе 60 лет, в 2001 г. – 7,8%, среди больных без АГ – 11,1 и 7,9% соответственно.

Среди больных, умерших от инсульта, доля больных АГ достоверно преобладала над пациентами без АГ как в I, так и во II периодах анализа. При этом во II периоде по сравнению с I периодом наблюдали достоверный рост их пропорции с 65,3 до 73,3%; $p=0,033$ (см. рис. 4).

Среди пациентов, умерших от инсульта, в подгруппе больных АГ в 2000 г. лица моложе 60 лет составили 10,9%, в 2001 г. – 14,1%, без АГ – 8,0 и 12,0% соответственно (различия недостоверны).

Таким образом, установлено, что АГ является фоновым заболеванием у большинства больных, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда или инсульта, чаще у больных с ишемическим инсультом, чем с геморрагическим. Как среди всех госпитализированных, так и среди умерших больных отмечен рост пациентов с АГ, более выраженный и достигающий достоверности среди пациентов, умерших от инсульта.

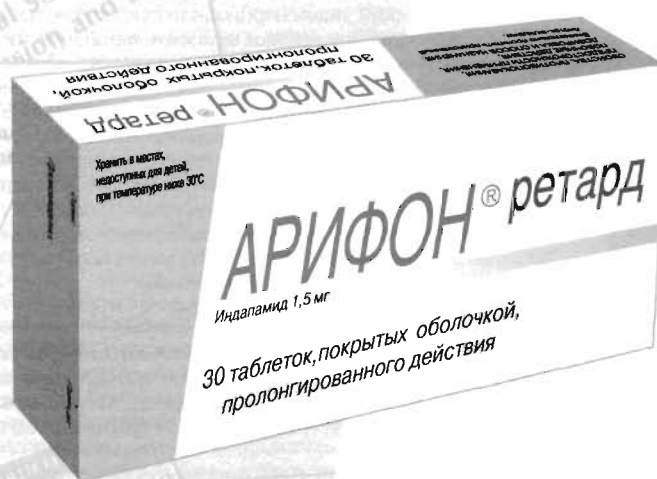
На основании сопоставления данных статистических отчетов и результатов анализа ИСК пациентов было выявлено существенное занижение реальной распространенности АГ в госпитальной практике. Установлены выраженные различия между показателями частоты АГ, по данным ежегодных итоговых больничных статистических отчетов (3,6%) и ИСК (23,4%), что связано с особенностями статистического учета (у 75% больных АГ является вторым основным, неучитываемым диагнозом).

Проведенный клинко-демографический анализ позволил выявить равномерную в течение года госпитализацию пациентов с АГ, среди которых отмечено существенное преобладание лиц старше 60 лет, женщин и пациентов с сопутствующей патологией. Установлено преобладание и худший прогноз среди пациентов, госпитализированных

АРИФОН® РЕТАРД 15_{мг}

**Единственный диуретик
обладающий
всеми преимуществами
современного
антигипертензивного
препарата**

- **Оптимальный 24-часовой контроль артериального давления**
- **Оптимальное соотношение эффективность/переносимость**
- **Оптимальная кардиопротекция**



15_{мг} - 1 таблетка в день

по поводу инфаркта миокарда и инсульта с сопутствующей АГ.

В России на cerebrovasкулярные заболевания приходится почти 40% всех случаев смерти от болезней системы кровообращения. Как свидетельствует официальная статистика, смертность от cerebrovasкулярной патологии в 4–5 раз превышает соответствующие показатели в экономически развитых странах Запада и не имеет тенденции к снижению или стабилизации. Летальность в остром периоде инсульта достигает 35% и увеличивается на 12–15% к концу первого года после перенесенного инсульта [3]. В стране проживает более 1 млн больных, перенесших инсульт, 80% из них являются инвалидами.

Общепризнано, что решающее значение в снижении смертности и инвалидности вследствие инсульта принадлежит контролю за АГ, что подтверждается и нашим исследованием, в котором у 75,6% пациентов зарегистрирована АГ. Результаты крупномасштабного международного исследования PROGRESS подтвердили, что повышенный уровень артериального давления (АД) является в более чем 50% случаев прямой причиной смерти от инсультов и примерно 25% случаев смерти от ИБС [4]. В ряде развитых западных стран осуществление широкомасштабных мероприятий, направленных на профилактику, раннюю диагностику и

обеспечение регулярного лечения лиц с АГ с доведением уровня АД до целевых значений, позволило снизить развитие инсульта на 40–50%.

Нам представляется целесообразным более активное внедрение в практику образовательных программ, нацеленных на контроль АГ, что позволило бы эффективно снижать частоту инсультов. Кроме того, предусмотренная федеральной целевой программой “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации” организация неврологических реабилитационных отделений на базе многопрофильных больниц для пациентов, перенесших инсульт вследствие АГ, позволит оказать реабилитационную помощь больным и, по экспертным оценкам, позволит восстановить трудоспособность 20% лиц, перенесших инсульт.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2002; 3.
2. Сидоров М.Н., Александрова А.А., Бурденкова Е.С. и др. Здоровоохранение в России: Статистический сборник. Госкомстат России. М., 2001; с. 34, 41–5, 52–3, 56–7.
3. MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765–74.
4. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.

БИОЛ
37

Роль жизненного истощения в развитии артериальной гипертензии у мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ “MONICA”)

Рус.
Рез. англ.

158-160

В.В.Гафаров, Е.А.Громова, И.В.Гагулин, А.В.Гафарова
Лаборатория эпидемиологии терапевтических заболеваний (рук. – проф. В.В.Гафаров) НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

РЕФ

Резюме. Цель исследования. Изучение влияния жизненного истощения на риск возникновения артериальной гипертензии (АГ) у мужчин в возрасте 25–64 лет в течение 6 лет.

Материалы и методы. В рамках программы ВОЗ “MONICA – психосоциальная” было проведено скринирующее исследование населения в 1994 г. Обследована случайная репрезентативная выборка мужчин (657 человек) в возрасте 25–64 лет; жителей одного из районов Новосибирска. Показатель откликов был 82,1%. Период наблюдения составил 6 лет (1994–2000 гг.). Статистический анализ проводили с помощью пакета программ “SPSS-10”. Кокс-пропорциональная регрессионная модель использована для оценки относительного риска развития АГ. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий χ^2 .

Результаты. В изучаемой популяции мужчин 25–64 лет, страдающих АГ, распространенность жизненного истощения высока и составляет 73,7% (средний уровень жизненного истощения 58%; высокий уровень жизненного истощения 15,7%). В течение 6-летнего периода наблюдали тенденцию к увеличению риска развития АГ у мужчин с жизненным истощением в 2 раза. Относительный риск развития АГ в течение 6 лет у нормотензивных мужчин в возрасте 25–64 лет был в 2 раза выше у лиц с жизненным истощением, чем без него. Среди мужчин с жизненным истощением встречались лица как с высшим образованием и занимающие руководящие должности, так и лица с начальным уровнем образования, занимающиеся тяжелым и средним физическим трудом; пенсионеры; лица с низким уровнем социальной поддержки.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать жизненное истощение как один из патогенетических механизмов, способствующих развитию АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, психосоциальный стресс, жизненное истощение

The role of life exhaustion in the development of arterial hypertension in 25-64-year-old men: Epidemiological survey based on the WHO program “MONICA”

V.V. Gafarov, Ye.A. Gromova, I.V. Gagulin, A.V. Gafarova

Summary. Aim. To study the impact of life exhaustion on the risk for the development of arterial hypertension (AH) in 25-64-year-old men for 6 years

Subjects and methods. In 1994, a screening survey was performed within the framework of the WHO program “MONICA – psychosocial”. A random representative sample of males ($n = 657$) aged 25-64 years who resided in one of the Novosibirsk districts was examined. The response rate was 82.1%. The follow-up lasted 6 years (1994-2000). A statistical analysis was made, by using a “SPSS-10” program package. The Cox-proportional regression model was used to assess the relative risk of AH. The χ^2 test was applied to estimate the significance of differences between the groups.

Results. In the examined population of 25-64-year-old men suffering from AH, the spread of life exhaustion is high and equal to 73.7% (mean 58%; the high life exhaustion is 15.7%). During the 6-year follow-up, there was a trend for the risk of AH to show a 2-fold increase in the exhausted males. The relative risk of AH, which was studied in normotensive males aged 25-64 years during 6 years, was 2 times higher in the exhausted individuals than that in the unexhausted ones. Among the exhausted males, there were both persons having a higher education or holding leading posts and those having a primary education, or making hard and moderate work; pensioners, and individuals at the low social level.

Conclusion. The findings suggest that life exhaustion is a pathogenetic mechanism that contributes to the development of AH.

Key words: arterial hypertension, psychosocial stress, life exhaustion

Введение

Исследования, проведенные в последние годы, подтверждают тот факт, что психологический стресс и его эквиваленты: гнев, тревога, депрессия [1–3] и сопутствующая реактивность симпатической нервной системы – могут играть важную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ) [4–6].

Жизненное истощение и депрессия тесно связаны между собой, поэтому в большинстве исследований их не разделяют. Тем не менее между ними существует достаточное количество различий. Так, например, для депрессии характерно отсутствие цели в жизни, низкая самооценка, злоупотребление алкоголем и медикаментами; в то время как под жизненным истощением понимают сочетание таких факторов, как усталость, недомогание, недостаток энергии, использование стимуляторов, чувство безнадежности, потеря либидо, повышенная раздражительность [7, 8].

Целью нашего исследования стало изучение влияния жизненного истощения на риск возникновения АГ у мужчин 25–64 лет в течение 6 лет.

Материал и методы

В рамках программы ВОЗ “MONICA – психосоциальная” [8, 9] в 1994 г. проведено скринирующее исследование населения. Обследованы мужчины в возрасте 25–64 лет, жители одного из районов Новосибирска. Репрезентативная выборка была сформирована согласно требованиям протокола программы “MONICA” [8] на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Обследованы 657 мужчин (средний возраст $44,3 \pm 0,4$ года). Compliance составил 82,1%. Программа скрининга включала измерение артериального давления (АД). АГ диагностировали, если систолическое АД составляло 140 мм рт. ст. и более, диастолическое – 90 мм рт. ст. и более [10]. Социально-демографические показатели регистрировали в соответствии с требованиями протокола программы. Уровень образования оценивали как: 1 – высшее, 2 – незаконченное высшее – среднее специальное, 3 – среднее, 4 – незаконченное среднее – начальное, 5 – образования не имеет. Пол: 1 – мужской, 2 – женский. Принадлежность к профессиональной группе оценивали следующим образом: 1 – руководители высшего звена; 2 – руководители среднего звена; 3 – руководители; 4 – инженерно-технические работники (ИТР); 5 – рабочие тяжелого физического труда; 6 – рабочие среднего физического труда; 7 – рабочие легкого физического труда; 8 – учащиеся; 9 – пенсионеры; 10 – другие категории. Семейный статус определяли как: 1 – никогда не был женат; 2 – женат; 3 – разведен; 4 – вдов. Было проведено тестирование по психосоциальным методикам: жизненное истощение (тест “MORPHY”); социальная поддержка – индекс близких контактов (ICC) и индекс социальных связей – SNI (тест Брекман – Сим) [11]. Вопросник испытуемые заполняли самостоятельно. Наблюдение за когортой вели в течение 6 лет (1994–2000 гг.). Статистический анализ проводили с помощью пакета программ “SPSS-10”. Кокс-пропорциональная регрессионная модель использована для оценки относительного риска (ОР) развития АГ с учетом различного времени контроля. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 [12].

Результаты

Распространенность жизненного истощения у мужчин с АГ составила 73,7% (средний уровень жизненного истощения 58%; высокий уровень жизненного истощения 15,7%).

ОР развития АГ среди лиц в возрасте 25–64 лет с жизненным истощением в течение 6-летнего периода был в 2,13 раза выше в сравнении с лицами без жизненного истощения. В возрастной группе 45–64 лет ОР развития АГ был в 2,83 раза выше у мужчин с жизненным истощением.

Структура семейного положения у мужчин с АГ и жизненным истощением имела следующий вид: 3,2% – никогда не был женат; женат – 86,7%; разведен – 6,9%; вдов – 1,6%. Статистически достоверные результаты ОР развития АГ были найдены при сравнении группы женатых мужчин с жизненным истощением и без него ($\chi^2=6,771$; $p=0,009$).

Распределение по индексу близких контактов лиц с АГ и жизненным истощением составило: низкий уровень близких контактов – 60,9%; средний – 25,4% и высокий уровень – 13,6%. Достоверные результаты ОР развития АГ были найдены при сравнении: группы с низким уровнем близких контактов и жизненным истощением с группами низкого и высокого уровня близких контактов без жизненного истощения ($\chi^2=5,531$; $p=0,019$; $\chi^2=4,841$, $p=0,028$ соответствен-

но); групп со средним и высоким уровнями близких контактов и жизненным истощением с группой мужчин с высоким уровнем близких контактов без жизненного истощения ($\chi^2=3,741$; $p=0,053$; $\chi^2=3,971$; $p=0,046$ соответственно).

Индекс социальных связей у лиц с жизненным истощением и АГ был: низкий уровень – 39%; средний-1 – 37,8%; средний-2 – 17,7%; высокий – 5,5%. Достоверный результат ОР развития АГ был получен при сравнении группы со средним-1 индексом социальных связей с жизненным истощением с группой с низким индексом социальных связей без жизненного истощения.

Структура уровня образования лиц с АГ и жизненным истощением следующая: 29,3% – с высшим образованием; 25,5% – с незаконченным высшим – среднеспециальным; 18,1% – со средним и 27,1% – с незаконченным средним – начальными уровнями образования.

Статистически значимый ОР развития АГ был получен при сравнении: группы начального – незаконченного среднего уровня образования с жизненным истощением и групп высшего, незаконченного высшего – среднеспециального, среднего уровней образования без жизненного истощения, незаконченного высшего – среднего специального, среднего уровня образования с жизненным истощением ($\chi^2=7,966$; $p=0,005$; $\chi^2=12,166$; $p=0,0001$; $\chi^2=4,292$; $p=0,038$; $\chi^2=4,860$; $p=0,027$; $\chi^2=9,898$; $p=0,002$ соответственно); группы с высшим уровнем образования с жизненным истощением и групп незаконченного высшего – среднеспециального уровня образования без жизненного истощения и среднего уровня образования с жизненным истощением ($\chi^2=9,374$; $p=0,002$; $\chi^2=6,987$; $p=0,008$ соответственно).

Профессиональный статус в группах мужчин с жизненным истощением и АГ составил: 5,3% – руководители высшего звена; 8,0% – руководители среднего звена; 8% – руководители; 11,2% – ИТР; 15,5% – рабочие тяжелого физического труда; 21,9% – рабочие среднего физического труда; 3,7% – рабочие легкого физического труда; 0,5% – учащиеся; 17,6% – пенсионеры. Достоверные результаты ОР развития АГ были получены при сравнении: групп руководители высшего и среднего звена, ИТР, рабочие среднего и легкого физического труда, пенсионеры с жизненным истощением и группы ИТР без жизненного истощения ($\chi^2=6,647$; $p=0,010$; $\chi^2=5,214$; $p=0,022$; $\chi^2=7,462$; $p=0,006$; $\chi^2=4,263$; $p=0,039$; $\chi^2=9,016$; $p=0,003$; $\chi^2=13,523$; $p=0,0001$ соответственно); группы рабочих тяжелого физического труда с жизненным истощением и групп: ИТР, рабочих легкого физического труда; пенсионеров с жизненным истощением ($\chi^2=3,811$; $p=0,051$; $\chi^2=5,370$; $p=0,020$; $\chi^2=10,720$; $p=0,001$ соответственно); группы пенсионеров с жизненным истощением и групп: руководители среднего звена, рабочие тяжелого и среднего физического труда без жизненного истощения ($\chi^2=6,670$; $p=0,010$; $\chi^2=7,988$; $p=0,005$; $\chi^2=5,952$; $p=0,015$ соответственно); группы рабочих легкого физического труда с жизненным истощением и групп: руководители среднего звена и рабочие тяжелого физического труда без жизненного истощения ($\chi^2=4,871$; $p=0,027$; $\chi^2=5,341$; $p=0,021$ соответственно).

Таким образом, распространенность жизненного истощения у мужчин с АГ высока – 73,7%. ОР развития АГ в течение 6 лет в 2 раза выше у нормотензивных лиц с жизненным истощением, чем без него. Наличие жизненного истощения повышает риск развития АГ у мужчин, отмечающих свой уровень социальной поддержки как низкий. Распространенность жизненного истощения высока как в группах с высшим образованием, так и с начальным. Повышение риска развития АГ в группе с высшим образованием обусловлено тем, что в эту категорию попали лица, занимающие руководящие посты, а при начальном уровне образования – лица неквалифицированного физического труда и пенсионеры. Лица с жизненным истощением подвержены значительному стрессу на рабочем месте и в семье [8].

Выводы

1. Распространенность жизненного истощения у мужчин с АГ составляет 73,7%.
2. ОР развития АГ в течение 6 лет в 2 раза выше у нормотензивных лиц с жизненным истощением, чем без него.
3. Жизненное истощение повышает риск развития АГ как среди лиц с высшим образованием, занимающих руководящие посты, так и у мужчин с начальным уровнем образования, занимающихся тяжелым неквалифицированным трудом.

4. Высокий риск развития АГ был найден у лиц, оценивающих свой уровень социальной поддержки как низкий.

Lumepamupa
1. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA et al. Anger expression and incident hypertension. *Psychosom Med* 1998; 60: 730-5.
2. Markovitz JH, Matthews KA, Kannel WB et al. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study: is there tension in hypertension? *JAMA* 1993; 270: 2439-43.
3. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med* 1997; 6: 43-9.
4. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen JT. Anticipatory blood pressure response to exercise predicts future high blood pressure in middle-aged men. *Hypertension* 1996; 27: 1059-64.
5. Markovitz JH, Raczynski JM, Wallace D et al. Cardiovascular reactivity to video game predicts subsequent blood pressure increases in young men: The CARDIA study. *Psychosom Med* 1998; 60: 186-91.

6. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA et al. A longitudinal study of job strain and ambulatory blood pressure: results from a 3-year follow-up. *Psychosom Med* 1998; 60: 697-706.
7. Kopp MS, Falger PR, Appels A, Szednak S. Depressive symptomatology and vital exhaustion are differentially related to behavioral risk factors for coronary artery disease. *Psychosom Med* 1998; 60: 752-8.
8. Гафаров ВВ, Пак ВА, Газулин ИВ, Гафарова АВ. Психология здоровья населения в России. Новосибирск, 2000.
9. Proposal for the Multinational Monitoring of trends in cardiovascular disease. Geneva, 1985.
10. Алмазов ВА, Арабидзе ГТ, и др. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Клини. фарм. и тер.* 2000; 9 (3): 5-30.
11. Berkman LF, Syme L. Social networks, hostility resistance and mortality: a nine year follow-up study of Amelia County residents. *Amer J Epidemiol* 1979; 109: 186-204.
12. Бюль А, Шефел П. SPSS: искусство обработки информации. Мамота ВЕ. (ред.). М. DiaSoft. 2002.

Коронарный резерв и сократительная способность миокарда у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией до и после прямой реваскуляризации миокарда

Рус.
Рез. англ.

160-162

Е.М.Архипова, С.К.Чурина
ГУЗ Покровская больница; Лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии
Института физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Исходное состояние коронарного кровотока и сократительной способности миокарда левого желудочка оказывает влияние на результаты функциональных проб после прямой реваскуляризации миокарда у больных с тяжелым многососудистым поражением миокарда и артериальной гипертензией. Общее снижение коронарного резерва у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с высокими степенями обструкции коронарных артерий более выражено у больных с гипертрофией миокарда, что может приводить к снижению его функциональных свойств до и после прямой реваскуляризации миокарда. Некоторые показатели нагрузочных проб, в частности прирост двойного произведения, может косвенно указывать на снижение коронарного резерва у больных ИБС и артериальной гипертензией и иметь прогностическое значение.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, двойное произведение, гипертрофия миокарда, коронарный резерв, ишемическая болезнь сердца.

Coronary reserve and myocardial contractility before and after direct myocardial revascularization

Ye.I. Arkhipova, S.K. Churina

Summary. The baseline coronary blood flow and left ventricular contractility affects the results of functional tests after direct myocardial revascularization in patients with severe multivascular myocardial lesion and arterial hypertension. The overall reduction in the coronary reserve in patients with coronary heart disease (CHD) and high-grade coronary occlusions is most pronounced in patients with myocardial hypertrophy, which can cause a decrease in its functional properties before and after direct myocardial revascularization. Some results of exercise tests, a rise in the double production in particular, may be indirectly indicative of the lowered coronary reserve in patients with CHD and arterial hypertension and be of prognostic value.

Key words: myocardial revascularization, double production, myocardial hypertrophy, coronary reserve, coronary heart disease.

Операция прямой реваскуляризации миокарда является методом выбора в лечении тяжелых, неуклонно прогрессирующих форм ишемической болезни сердца (ИБС), резистентных к медикаментозной терапии, в особенности при многососудистом поражении миокарда [1-3]. Известно, что выживаемость больных после операции в высокой степени коррелирует с исходным состоянием сократительной функции миокарда и тяжестью поражения коронарных сосудов [4]. Однако несмотря на высокую эффективность операции прямой реваскуляризации миокарда, а также ее благоприятное влияние на клиническое состояние больных и показатели гемодинамики, все же одной из причин повторных госпитализаций остаются возврат симптомов стенокардии и развитие сердечной недостаточности. Недостаточно изучены особенности коронарного кровообращения и сократительной способности миокарда у больных с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла, особенно в сочетании с наличием у таких больных артериальной гипертензии (АГ). В частности, остаются неясными причины различной эффективности операции прямой реваскуляризации миокарда у больных с одинаковой степенью поражения коронарного русла.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей течения заболевания у больных с тяжелыми формами хронической ИБС в сочетании с АГ до и после прямой реваскуляризации миокарда и выявление наиболее значимых клинико-инструментальных критериев, имеющих прогностическое значение.

Материал и методы

Обследованы 88 мужчин, больных ИБС и находившихся на лечении в кардиологических отделениях Покровской больницы Санкт-Петербурга. На момент обследования возраст больных колебался от 38 до 64 лет и в среднем составлял 51±1год. Из них 51 (57%) больной перенес острый инфаркт миокарда, у 37 (43%) выявлялись признаки стенокардии III-IV функционального класса (ФК, по классификации Канадского кардиологического общества). У 6 больных с постинфарктным кардиосклерозом (6,8%) были признаки стенокардии II функционального класса, которые в сочетании с обширными зонами гипокинезии (по данным эхокардиографии - ЭхоКГ) определили показания к реваскуляризации миокарда. У остальных больных с перенесенным инфарктом миокарда определялась стенокардия III-IV ФК; 48 больных (54,5%) страдали АГ II степени (по классификации ВНОАК-ВНОК). Клинические признаки сердечной недостаточности I ФК по классификации NYHA были выявлены у 10 (11,3%) больных, II ФК - у 12 (13,6%) больных. У 82 (93,1%) пациентов выявлены высокие показатели уровня холестерина крови (≥5,5 ммоль/л), 86% больных курили. Всем больным на базе кардиохирургического отделения Покровской больницы за период с 1992 по 1995 г. проведена операция аортокоронарного шунтирования - АКШ (в среднем 4,5±0,8 шунта), маммарно-коронарное шунтирование выполнено в 42% случаев. Обследование больных проводилось до операции и через 10-12 мес после прямой реваскуляризации ми-

БИОЛ
37

РЕФ

Таблица 1. Результаты велоэргометрии у больных ИБС до и после АКШ

Группа больных	Показатели велоэргометрии				
	этап исследования	мощность нагрузки (Вт)	длительность нагрузки (мин)	прирост ДП (%)	прирост систолического артериального давления (мм рт. ст.)
А (отрицательный стресс-тест после АКШ), n=47	Исходные данные	92±2,6	5,3±0,3	147,3±7,3	41,9±2,8*
	После АКШ	109,5±2,8*	7,5±0,2*	154,1±7,9	52,3±3,6
Б (положительный стресс-тест после АКШ), n=41*	Исходные данные	86,5±2,2	4,6±0,3	107,1±5,9*	34,5±3,1
	После АКШ	91,4±2,3*	6,2±0,3*	139,7±7,02	48,8±3,4

Примечание. * – достоверность различий между группами А и Б ($p<0,05$). ДП – двойное произведение.

Таблица 2. Степень стенозирования коронарных артерий (%) в сравниваемых группах больных

Группа больных	Степень стенозирования коронарных артерий (%), $M\pm m$		
	передняя межжелудочковая артерия	правая коронарная артерия	огибающая артерия
А (отрицательный стресс-тест после АКШ), n=48	78±4,3	75,7±4,3	74,6±2,2
Б (положительный стресс-тест после АКШ), n=41	80±1,8	81±2,1	80±2,2

Таблица 3. Динамика показателей ЭхоКГ после прямой реваскуляризации миокарда

Группа больных	ЭхоКГ-показатели (Δ)		
	ДЛЖд (см)	ФВ (%)	ФУ (%)
А (отрицательный стресс-тест после АКШ), n=47	-0,29±0,16*	2,9±1,8	1,6±0,9
Б (положительный стресс-тест после АКШ), n=41	-0,27±0,15*	4,6±2,6*	2,7±2,2*

Примечание. * – достоверность различий между группами больных ($p<0,05$). ДЛЖд – диаметр левого желудочка в диастолу, ФВ – фракция выброса, ФУ – фракция укорочения.

окарда. Выполнена проба с дозированной физической нагрузкой (по стандартной методике, на велоэргометре), ЭхоКГ-исследование, а также селективная коронарография с вентрикулографией по методу Judkins до операции. На основании результатов стресс-тестов, проведенных после операции, больные были разделены на две группы. В группу А вошли 47 (53%) больных, нагрузочный тест у которых был расценен как отрицательный: отсутствовали типичные "ишемические" изменения сегмента ST, а причиной прекращения нагрузки служила общая слабость больных или достижение субмаксимальной частоты сердечбиений. Группу Б составил 41 (47%) больной, нагрузочный тест у которых сохранялся положительным как и до операции: на пике нагрузки, а также в восстановительном периоде регистрировали косонисходящую или горизонтальную депрессию сегмента ST≥2 мм, с развитием типичного болевого синдрома. АГ отмечена у 21 (44%) больного группы А и у 28 (68%) больных группы Б.

Результаты исследования

Как видно из оценки результатов динамики основных показателей велоэргометрии до и после АКШ, представленных в табл. 1, у всех больных, подвергшихся оперативному лечению, увеличилась переносимость физических нагрузок. Приступы стенокардии развивались лишь при высоких уровнях нагрузок и соответствовали стенокардии I ФК. У всех больных с отрицательным стресс-тестом после АКШ приступы стенокардии после прямой реваскуляризации миокарда не возобновлялись.

Исходно, до проведения операции прямой реваскуляризации миокарда велоэргометрическая проба во всех случаях была положительной. После операции толерантность к физическим нагрузкам у больных исследуемых групп в среднем возросла (см. табл. 1).

Прирост систолического артериального давления (АД) во время нагрузочных проб исходно достоверно различался у больных исследуемых групп и был выше у больных с отрицательным стресс-тестом после АКШ. Показатели мощности и длительности нагрузочных проб выросли у больных обеих групп после операции прямой реваскуляризации миокарда. Однако оба эти показателя были достоверно выше у больных группы А. Наиболее значимые исходные различия были выявлены при расчете показателя прироста двойного произведения – ΔДП (разность ДП в покое и на пике нагрузки, выраженная в %). У больных группы А (отрицательный

стресс-тест после АКШ) этот показатель был достоверно выше и составлял 147,3±7,3%, в то время как у больных группы Б – 107,1±5,9% ($p<0,05$). После операции ΔДП возрос в обеих группах больных (см. рисунок): у больных группы А этот показатель составил 154,1±7,3% ($\Delta - 4\%$), а у больных группы Б – 139,7±7% ($\Delta - 29\%$; $p<0,05$).

У всех больных, включенных в данное исследование, по результатам коронарографии были выявлены гемодинамически значимые стенозы 2–3-х и более коронарных артерий. У 11 (12,5%) больных выявлены стенозы основного ствола: 6 (6,8%) из этих больных вошли в группу А (отрицательный стресс-тест после АКШ), 5 (5,6%) из них – в группу Б (положительный стресс-тест после АКШ). Степень поражения коронарных артерий до операции прямой реваскуляризации миокарда у больных исследуемых групп представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, достоверных различий по степени стенозирования коронарных сосудов между группами выявить не удалось.

У больных группы А фракция изгнания по результатам вентрикулографии была сниженной и составляла 0,57±0,01, а у больных группы Б – 0,55±0,01 при норме 0,64 ($p>0,05$). Скорость подъема давления в полости левого желудочка была достоверно выше у больных с отрицательным нагрузочным тестом после АКШ – 1529,2±91 мм рт. ст./с, в то время как у больных с положительным стресс-тестом этот показатель составлял 1571±103,6 мм рт. ст./с ($p<0,05$). Другой значимый показатель состояния сократительной способности миокарда левого желудочка – работа изгнания – был достоверно выше у больных группы А и составлял 1,23±0,03 Дж, а у больных с "ишемическим" нагрузочным тестом после АКШ – 1,05±0,06 Дж ($p<0,05$).

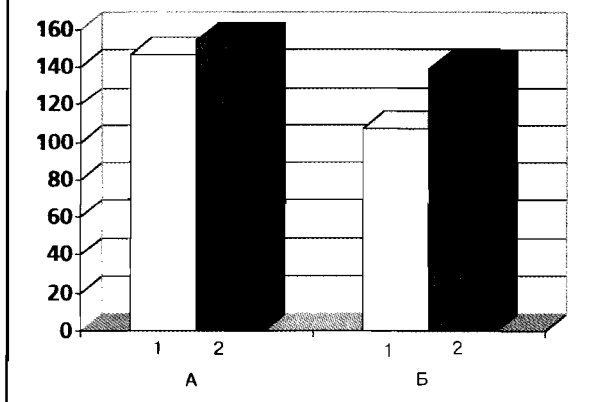
Поданным ЭхоКГ-исследования до операции АКШ размеры камер сердца достоверно не различались в подгруппах больных ИБС. У больных с сохраняющейся депрессией сегмента ST при нагрузочном тесте после АКШ (группа Б) толщина межжелудочковой перегородки превышала нормальные величины и была достоверно больше (1,3±0,07 см), чем у больных группы А (с отрицательным стресс-тестом после АКШ) – 1,04±0,07 см ($p<0,05$). В группе А исходно до операции величина фракции выброса была несколько выше по сравнению с больными группы Б и составляла 61,5±1,7 и 58,2±1,3%, соответственно ($p>0,05$). После прямой реваскуляризации миокарда конечно-диастолические размеры левого желудочка достоверно уменьшились, а также возросли

Показатель Δ ДП до и после прямой реваскуляризации миокарда.

А – группа больных с отрицательным стресс-тестом после АКШ; Б – группа больных с положительным стресс-тестом после АКШ;

1 – величина прироста двойного произведения до АКШ;

2 – величина прироста двойного произведения после АКШ.



фракция выброса и фракция укорочения в обеих группах больных (табл. 3).

Как видно из табл. 3, наибольший прирост фракции выброса после реваскуляризации миокарда был отмечен у наиболее тяжелых больных с сохраняющимся положительным стресс-тестом после АКШ.

Обсуждение результатов

Полученные результаты свидетельствуют о несомненном влиянии операции АКШ на состояние больных – отмечается закономерная обратная динамика болевого синдрома, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшились показатели сократительной способности миокарда [5–9]. Исходно больные исследуемых групп не различались достоверно по тяжести клинического течения заболевания, нарушения сократительной функции миокарда, а также степени поражения коронарных сосудов. Частота случаев АГ была выше в группе больных с положительным стресс-тестом после АКШ, а также чаще отмечались признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. В то же время результаты реваскуляризации в этой однородной группе больных были разными. Известно, что одной из вероятных причин рецидива стенокардии после АКШ является неполная реваскуляризация миокарда, болезнь аутовенозных трансплантатов [6, 10]. В связи с тем что повторное ангиографическое исследование после АКШ этим больным не проводилось, мы не можем с уверенностью отвергнуть эти предполагаемые причины рецидива стенокардии.

По-видимому, увеличение толерантности к физической нагрузке после АКШ у больных обеих групп обусловлено оптимизацией коронарного кровотока, улучшением метаболизма миокарда на фоне его реваскуляризации, а также восстановлением перфузии жизнеспособных участков миокарда [11–13]. Наличие исходной гипертрофии миокарда у больных с сохраняющимся положительным стресс-тестом после АКШ, вероятно, способствует снижению сократительной способности субэндокардиальных слоев миокарда, которое регистрируется в течение достаточно длительного времени после реваскуляризации у этих больных [14]. Общее снижение коронарного резерва у больных ИБС с высокими степенями обструкции коронарных сосудов более выражено у больных с гипертрофией миокарда, что приводит к снижению его функциональных свойств [15, 16].

Исходный прирост систолического АД был достоверно выше у больных с отрицательным нагрузочным тестом после АКШ (группа А), что свидетельствует о снижении у этих больных миокардиального резерва миокарда [17]. Однако степень прироста систолического АД после операции была выше у больных с сохранявшимся положительным стресс-тестом после АКШ, что может косвенно указывать на улучшение сократительной функции миокарда. Наиболее существенные различия между двумя группами больных при стресс-тестах были получены при расчете Δ ДП. У больных группы Б этот показатель исходно до операции был достоверно ниже, чем у больных с отрицательным

стресс-тестом после АКШ. По данным литературы, Δ ДП может иметь самостоятельное прогностическое значение в отношении развития осложнений и повторных сердечно-сосудистых катастроф [18]. Поскольку достоверных различий по степени поражения основных коронарных артерий у больных исследуемых групп обнаружено не было, можно предполагать наличие более выраженного снижения перфузии миокарда у больных группы Б (возможно, за счет вовлечения в процесс более мелких коронарных артерий). Вероятно, снижение сократительной функции субэндокардиальных слоев миокарда после восстановления кровотока у больных с гипертрофией левого желудочка и исходно сниженным коронарным резервом влияло у этих больных на результаты нагрузочных тестов и после реваскуляризации миокарда [14, 19].

Исходно показатели сократительной функции миокарда левого желудочка, по данным вентрикулографии, были лучше у больных с отрицательным стресс-тестом после АКШ, что, вероятно, привело к нормализации результатов нагрузочного теста после АКШ, так как увеличение толерантности к физической нагрузке при нагрузочных пробах у больных с дисфункцией левого желудочка коррелирует с величиной площади жизнеспособного миокарда [11].

Выводы

1. Исходное состояние коронарного резерва и сократительной способности миокарда у больных ИБС оказывает существенное влияние на результаты функциональных проб до и после реваскуляризации.
2. Наличие АГ оказывает негативное влияние на показатели нагрузочных тестов и результаты реваскуляризации миокарда у больных с тяжелым течением ИБС.
3. Показатель Δ ДП косвенно отражает состояние коронарного и сократительного резерва у больных ИБС и АГ.

Литература

1. Kirkin YW, Nafel DC, Blackstone EH, Pobost GM. Summary of a consensus concerning death and ischemic events after coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 1989; 79: 81–91.
2. Peduzzi P, Kamina A, Detre K. Twenty-two-year follow-up in the VA Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for Stable Angina. *The Am J Cardiol* 1998; 81 (12): 1393–9.
3. Hosoda Y, Nukariya M, Watanabe M et al. Late results of coronary artery bypass surgery with maximal follow-up of 7 years: analysis of determinants affecting late survival. *Cardiovascular Surgery* 1993; 1 (4): 403–9.
4. Шумаков В.И., Остроумов Е.Н., Туреев С.И. и др. Восстановление функции жизнеспособного миокарда в течение первого года после его реваскуляризации у больных с ишемической кардиопатией. *Кардиология*. 1999; 39 (2): 21–6.
5. Шевченко Ю.Л., Борисов И.А., Ардашев В.И. и др. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. *Кардиология*. 1994; 34 (8): 32–5.
6. Марцинкявичус А., Яблонскене Д., Уходавинис Г. и др. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести поражения коронарных артерий и степени реваскуляризации миокарда. *Кардиология*. 1987; 27 (6): 11–4.
7. Alderman EL, Bourassa MG, Goben LS et al. Ten-years follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized coronary artery surgery study. *Circulation* 1990; 82: 1630–46.
8. Bimal R, Shah BA, Eric Velazquez et al. Revascularization improves survival in ischemic cardiomyopathy regardless of electrocardiographic criteria for prior small to medium myocardial infarcts. *Am Heart J* 2002; 143 (Iss. 4): 650–8.
9. Scialoja R, Leoncini M, Cantizzaro G et al. Predicting revascularization outcome in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction (data from SEIRMINATOR study). *Am J Cardiol* 2002; 89 (Iss. 12): 1369–73.
10. Шабалкин Б.В., Жбанов И.В., Минкина С.М. и др. «Болезнь» аутовенозных трансплантатов – основная причина рецидива стенокардии после операции аортокоронарного шунтирования. *Грудн. и сердо-сосуд. хирургия*. 1999; 5: 20–6.
11. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS et al. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (3): 750–8.
12. Ando H, Tanaka J, Hisabara M et al. Effect of coronary bypass grafting onto the site of old myocardial infarction and the recovery of cardiac function. *Cardiovascular surgery* 1998; 6 (5): 511–9.
13. Kramer CM, Malkowski MS, Mankad S et al. Magnetic resonance tagging and echocardiographic response to dobutamine and fractional improvement after reperfused myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143 (Iss. 6): 1046–51.
14. Schulz R, Heusch G. The relationship between regional blood flow and contractile function in normal, ischemic, and reperfused myocardium. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (6): 455–62.
15. Sambucetti G, Parodi O, Giorgetti A et al. Microvascular dysfunction in collateral-dependent myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (3): 615–23.
16. Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW et al. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (Iss. 1): 129–35.
17. Померанцев В.П., Хоменко В.А. Оценка результатов эргометрических исследований. *Кардиология*. 1975; 6: 57–61.
18. Vilella M, Vilella A, Barbera S et al. Prognostic significance of double product and inadequate double product response to maximal symptom-limited exercise stress-testing after myocardial infarction in 6296 patients treated with thrombolytic agents. *GISSI – 2 Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Am Heart J* 1999; 137: 443–52.
19. Piek JJ, Boersma E, di Mario C et al. Angiographical and Doppler flow-derived parameters for assessment of coronary lesion severity and its relation to the result of exercise electrocardiography. *DEBATE study group. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe. Eur Heart J* 2000; 21 (6): 466–74.

АЛЬТАИР – Альбарел: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии

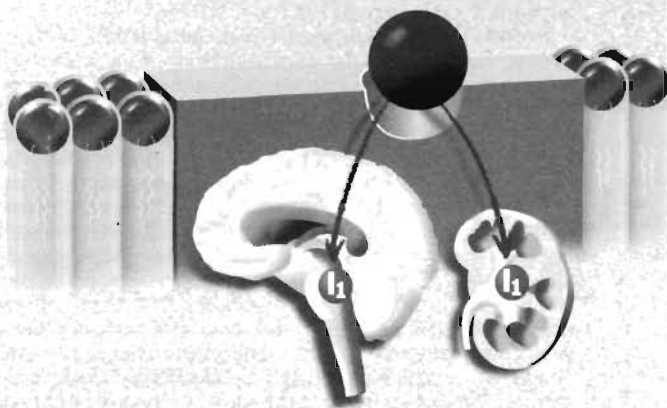
Е.В.Шляхто, А.О.Конради
НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ

Актуальность проблемы

В последние годы исследования в области патогенеза артериальной гипертензии (АГ), ее осложнений, а также сопутствующих факторов риска, являющихся компонентами так называемого метаболического сердечно-сосудистого синдрома, сосредоточены на проблеме гиперактивности симпатической нервной системы (СНС) и ее негативных последствиях. Сегодня накоплено достаточно данных, которые свидетельствуют о том, что симпатическая активация наблюдается на ранних стадиях формирования АГ и даже может предшествовать ей [1–3]. При этом факторы окружающей среды, прежде всего хронический психоэмоциональный стресс и неправильный образ жизни (переедание и низкая физическая активность), сопровождающиеся активацией СНС, способствуют не только становлению и прогрессированию АГ, но и формированию инсулинорезистентности, нарушений липидного обмена, увеличению риска тромбообразования и другим негативным последствиям [4–6]. Все эти данные послужили основой для формирования относительно новой концепции происхождения метаболического синдрома, а именно концепции стресса и последующих за ним комплексных гемодинамических и метаболических изменений. Становление новой патогенетической теории соответственно привело и к развитию концепции этиопатогенетического лечения данного симптомокомплекса, а именно к подавлению активности СНС [7]. При этом стало очевидным, что уменьшение влияния СНС на рецепторном уровне может способствовать лишь устранению части нежелательных последствий, связанных непосредственно с тканевыми эффектами катехоламинов. Таким образом, применение бета-адреноблокаторов направлено лишь на устранение таких факторов риска, связанных с активацией СНС, как повышение частоты сердечных сокращений и электрическая нестабильность миокарда. При этом негативные изменения метаболических последствий гиперактивности СНС на фоне лечения бета-блокаторами могут лишь усугубляться, и такая терапия не может рассматриваться как патогенетически обоснованная при метаболическом синдроме. Единственной альтернативой могут выступать лишь препараты, способные подавить симпатическую импульсацию на уровне центральной регуляции симпатического тонуса. Это обстоятельство привело сегодня в “ренессанс” препаратов, имеющих центральные механизмы действия, что стало особенно актуальным после появления селективных агонистов имидазолиновых рецепторов, которые лишены негативных побочных эффектов клонидина и других препаратов, стимулирующих альфа-рецепторы в центральной нервной системе. Комплексность устранения последствий гиперактивности СНС, включая положительные изменения в углеводном и липидном обмене, обосновали современный взгляд на данный класс лекарственных препаратов как на препараты выбора у пациентов с признаками гиперактивности СНС и АГ [8–10]. Это в полной мере справедливо для больных с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом, при котором применение такой патогенетически обоснованной терапии может способствовать не только сни-

АЛЬБАРЕЛ®

рилменидин



**Антигипертензивная терапия выбора
больных метаболическим синдромом¹**

**Улучшает метаболизм
глюкозы и липидов⁵⁻⁶**

**Прямое снижение гиперактивности
симпатической нервной системы
благодаря селективному связыванию
с I₁-имидазолиновыми рецепторами**



1. Fiorentini C, Guillet C, Guazzi M. Arch Mal Coeur Vais. 1989;82:39-46.
2. Моисеев С.В., Фокин В.В., Зайцева Л.И., Шипов Е.М. Клин. Фарм. Тер. 2003;3:50-54.
3. De Luca M, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchione C, Trimarco B. J. Hypertens. 2000;18:1515-1518.
4. Dallochio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. Press Med. 1991;20:1265-1271.
5. Анчиков Д.А., Шостак Н.А. Рос. Кард. Журнал. 2003;2:53-57.
6. Mrooy M, Vandeleene B, Ketelslegers J.M., Lambert A.E. Am. J. Cardiol. 1988;61:910-940.

АЛЬБАРЕЛ® (рилменидин) – селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов продолговатого мозга и эпителия почечных канальцев

- **Состав и форма выпуска:** 10, 20 и 30 таблеток, содержащих по 1 мг рилменидина
- **Показания и способ применения:** Артериальная гипертензия. Рекомендуемая доза 1 таблетка 1 раз в день утром перед едой. Если результаты будут недостаточными после 1 месяца лечения, доза может быть увеличена до 2 таблеток в день в 2 приема (утром и вечером)
- **Противопоказания:** Тяжелая депрессия. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин).
- **Побочное действие:** В терапевтических дозах побочные эффекты редкие, незначительные и кратковременные (астения, сонливость, сухость во рту).
- **Предупреждения:** Так же, как для всех новых препаратов, не рекомендуется применение Альбарела беременными женщинами. Альбарел® не рекомендуется во время кормления грудью.
- **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не рекомендуется комбинация с ингибиторами MAO; требует осторожности сочетание с трициклическими антидепрессантами, так как антигипертензивная активность Альбарела может быть снижена.
- **Номер и дата регистрации:** П N 013071/01-2001 от 18.06.01



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД “ЭГИС” АО Венгрия/
Генеральное представительство “ЭГИС” АО в России:
123376 Москва, Красная Пресня, 1-7.
Тел: (7-501) 363-39-66. Факс: (7-095) 956-22-29
Санкт-Петербург: (812) 444-13-91.
Ростов-на-Дону: (8632) 64-68-50.
Новосибирск: (3832) 16-65-33
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

жению артериального давления (АД), но и уменьшению инсулинорезистентности как основного звена в патогенезе данного синдрома [11].

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК 2001 г. [12] агонисты имидазолиновых рецепторов являются одной из основных групп антигипертензивных препаратов, которые используются в качестве первой линии терапии. Однако применение этих препаратов в широкой клинической практике до сих пор ограничено, что, возможно, связано с недостаточным опытом российских врачей, отсутствием данных, полученных на репрезентативной национальной выборке в отношении эффективности и переносимости лечения, основанного на этом классе лекарственных средств. Это прежде всего касается рилменидина, который в ряде крупных мировых исследований продемонстрировал отличный профиль переносимости и чрезвычайно высокую эффективность в различных возрастных группах [13, 14], а также целый ряд преимуществ в отношении влияния на метаболические показатели, вегетативную регуляцию кровообращения, ремоделирование сердца и сосудов [15, 16].

Цель исследования

Основной целью начатого в 14 регионах России исследования АЛБГАИР (Альбарел: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии) стала оценка эффективности и безопасности терапии рилменидином (Альбарел) в монотерапии и в комбинации с амлодипином (Кардилопин) у больных мягкой и умеренной АГ. Кроме этого, исследование преследует собой цель оценить качество жизни пациентов на фоне длительной терапии рилменидином, а также приверженность к лечению, которая отражает в целом и эффективность, и переносимость.

Критерии включения

- Больные гипертонической болезнью старше 18 лет: АД систолическое 140–179 мм рт. ст. АД диастолическое 90–109 мм рт. ст.
- Впервые выявленная АГ

Больные с установленной ранее АГ, которым требуется изменение терапии в связи с плохой эффективностью или переносимостью.

Критерии исключения

- Предшествующее лечение альбарелом
- АД систолическое > 180 мм рт. ст.
- АД диастолическое > 110 мм рт. ст.
- Наличие или планируемая беременность
- Вторичная гипертензия
- Тяжелая печеночная, почечная или сердечная недостаточность
- Предсердно-желудочковая блокада II–III степени
- Невозможность временной отмены антигипертензивных средств
- Нежелание или невозможность выполнять требования протокола
- Участие в другом клиническом исследовании
- Применение ингибиторов МАО, нейролептиков, симпатомиметиков, опиоидов, антидепрессантов

Дизайн исследования

В исследование планируется включить 700 пациентов, предполагаемое число завершивших исследование – 600 больных. После “отмывочного” периода в 2 нед больным назначается альбарел в дозе 1 мг в сутки с титрованием дозы до 2 мг при необходимости. В дальнейшем предполагается назначение комбинированной терапии с кардилопином (амлодипин) – 2,5–5 мг в сутки у больных, не достигших целевого АД (140/90 мм рт. ст.).

Проведение исследования предполагает 6 визитов больных в течение 16 нед.

Визит 1 (нед-2) – скрининг, информированное согласие, отмена антигипертензивных средств, назначение дополнительных исследований.

Визит 2 (Д0) – включение, оценка изучаемых параметров, назначение Альбарела в дозе 1 мг/сут.

Визит 3 (М1) – оценка эффективности, переносимости и приверженности, удвоение дозы альбарела при необходимости.

Визит 4 (М2) – оценка эффективности, переносимости и приверженности, добавление кардилопина 2,5 мг при необходимости.

Визит 5 (М3) – оценка эффективности, переносимости и приверженности, удвоение дозы кардилопина, при необходимости.

Визит 6 (М4) – завершение, оценка эффективности, переносимости, приверженности и качества жизни.

Сроки проведения исследования

Начало набора больных: 1 июня 2004 г.

Окончание набора больных: 1 февраля 2005 г.

Завершение наблюдений больных: 1 июня 2005 г.

Заключение

Исследование АЛБГАИР стало первым многоцентровым крупным исследованием по применению агонистов имидазолиновых рецепторов, проводимым в России. Совместная скоординированная работа поможет врачам различных регионов не только приобрести опыт назначения рилменидина, но и определить подгруппы больных, у которых лечение данным препаратом будет максимально эффективным. Это особенно актуально в связи с тем, что современные рекомендации все чаще обращаются к данной группе лекарственных средств в качестве терапии лиц с множественным факторами риска, входящими в метаболический сердечно-сосудистый синдром.

Приложение

Список исследовательских центров.

Руководитель проекта: член-корр. РАМН, проф. Евгений Владимирович Шляхто (Санкт-Петербург)

1. Доктор мед. наук Конради А.О. (Санкт-Петербург)
2. Проф. Марцевич С.Ю. (Москва)
3. Проф. Небиеридзе Д.В. (Москва)
4. Акад. РАМН Мухин Н.А. (Москва)
5. Проф. Кобалава Ж.Д. (Москва)
6. Акад. РАМН Ольбинская Л.И. (Москва)
7. Проф. Недогода С.В. (Волгоград)
8. Проф. Галявич А.С. (Казань)
9. Проф. Волкова Э.Г. (Челябинск)
10. Проф. Бондарева З.Г. (Новосибирск)
11. Проф. Довгалецкий Я.П. (Саратов)
12. Проф. Хрусталева О.А. (Ярославль)
13. Проф. Кательническая Л.И. (Ростов-на-Дону)
14. Проф. Гапон Л.И. (Тюмень)

Литература

1. Julius S. Changing role of the autonomic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: 559–565.
2. Saab PG, Llabre MM, Ma M et al. Cardiovascular responsibility to stress in adolescents with and without persistently elevated blood pressure. *J Hypertens* 2001; 19: 21–7.
3. Williams PD, Puddey IB, Beilin LJ. Genetic influence on plasma catecholamines in human twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 84: 225–30.
4. Diebert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 717–21.
5. Brook RD, Julius S. Autonomic Imbalance, Hypertension, and Cardiovascular Risk. *Am J Hypertens* 2000; 13: 112–20.
6. Diebert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 717–21.
7. Esler M. The Sympathetic System and Hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13, 6: 322–4.
8. Небиеридзе Д.В. Рилменидин – один из первых представителей агонистов имидазолиновых рецепторов: новые возможности лечения артериальной гипертензии. *Артер. гипертензия*. 2002; 8 (4): 147–50.
9. Bousquet P, Dontemwill M, Grenet H, Feldman J. Imidazoline Receptors in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (Suppl. 4): 21–5.
10. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenciano L, Vecchione C, Trimarco B. Hemodynamic and Metabolic Effect of Rilmeneidine in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome X. A Double-Blind Parallel Study versus Amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18: 10.
11. Van Zuijlen PA. The Renaissance of Centrally Acting Antihypertensive Drugs. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl. 3): 15–21.
12. Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии. *Артер. гипертензия*. 2001; 7 (Приложение).
13. Reid JL. Update on Rilmeneidine: Clinical Benefits. *Am J Hypertens* 2001; 14: 322–4.
14. Luccioni R. Efficacy and Acceptability of Rilmeneidine in 18235 Patients over One Year. *Presse Med* 1995; 124: 1827–64.
15. Шляхто Е.В., Диманова А.А., Каширинцев Ю.Р., Мамонтов О.В., Конради А.О., Крутиков А.Н., Шляхто Е.В. Динамика чувствительности кардиотолерантного барорефлекса и вариабельность сердечного ритма у лиц с гипертонической болезнью в ходе острого лекарственного тестов: сравнение рилменидина и атенолола. *Артер. гипертензия*. 2002; 8 (4): 136–40.
16. Krenitz AJ, Evans AJ. Selective Imidazoline Receptors Agonists for Metabolic Syndrome. *Lancet* 1998; 351: 152–4.

ACTION

Новое мировое исследование продемонстрировало дополнительную пользу длительно действующего нифедипина

Франкфурт – В том, что ОСМО-Адалат® (нифедипин ГИТС) эффективно контролирует повышенное артериальное давление, нет ничего нового. За свою почти 30-летнюю историю развития Адалат стал и остается одним из мировых лидеров и наиболее изученным гипотензивным препаратом.

Исследования последних лет доказали, что ОСМО-Адалат® (нифедипин ГИТС) обладает не только гипотензивным эффектом. В международных исследованиях **INSIGHT** (2000 г.) и **ENCORE** (2003 г.) было доказано, что ОСМО-Адалат® в дополнение к своим гипотензивным свойствам обладает свойствами сосудистого протектора. Эксперты объединили растущую базу доказательств, которая объясняет, как ОСМО-Адалат® воздействует на механизмы сосудистого ремоделирования и каким образом это положительно отражается на отдаленных исходах заболевания.

Мюнхен – На Европейском конгрессе кардиологов (август 2004 г.) ведущие мировые эксперты впервые представили и обсудили результаты нового международного исследования **ACTION** (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS). **ACTION** – это первое, самое большое и самое продолжительное плацебо-контролируемое исследование изучения антиангинальной терапии у больных с поражением коронарных сосудов.

В дополнение к своей постоянной терапии (бета-блокаторы, статины, аспирин, нитраты или другие гипотензивные препараты) пациенты исследования **ACTION** получали или длительно действующий нифедипин ГИТС (ОСМО-Адалат®), или плацебо. Около 8000 больных находились под наблюдением около 6 лет, что составляет около 40 000 пациентов-год терапии. Результаты **ACTION** подтвердили данные предыдущих исследований, таких как **INSIGHT** и **ENCORE**, продемонстрировавших высокую гипотензивную, антиангинальную и вазопротективную возможности нифедипина ГИТС.

Профессор Philip Poole-Wilson (Великобритания), Председатель Независимого комитета исследования, представил результаты **ACTION**. **ACTION** не только подтвердило превосходную безопасность нифедипина пролонгированного действия (нифедипин ГИТС) у пациентов со стабильной стенокардией, но и доказало, что при присоединении к современной терапии ишемической болезни сердца продолжительное лечение нифедипином ГИТС достоверно предотвращает сердечно-сосудистые события и увеличивает выживаемость больных.

В исследовании **ACTION** также было продемонстрировано, что в сравнении с группой плацебо, терапия ОСМО-Адалатом (нифедипин ГИТС) снизила на 30% частоту развития сердечной недостаточности. В большой подгруппе пациентов, имеющих сопутствующую

НОВОЕ МИРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Наивысший уровень
доказательности в своем классе



ОСМО-Адалат® безопасно снижает частоту возникновения новых сердечно-сосудистых событий и положительно влияет на исход заболевания за счет двойного действия – снижения артериального давления и вазопротективного эффекта

ACTION: A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS

Adalat® 30mg GITS и 60mg GITS, Bayer AG



Управление сердечно-сосудистым риском



Bayer HealthCare

Дополнительная информация в ОНИКСФАРМ:
г. Москва 129010, Грохольский пер., дом 13, стр. 2.
Тел: (095) 234-20-90, факс (095) 234-20-70
www.adalat.com

артериальную гипертензию, присоединение к терапии нифедипина ГИТС привело к дополнительным 13% снижению наиболее серьезных сердечно-сосудистых исходов и сердечно-сосудистой смертности. Исследование **ACTION** показало, что нифедипин ГИТС достоверно снизил частоту проведения дорогостоящих коронарных вмешательств, в особенности коронарной ангиографии (–18%) и аортокоронарного шунтирования (–21%).

Профессор Ton Rabelink (Нидерланды) расценивает эти результаты как дальнейшее доказательство возможности сосудистой протекции нифедипином ГИТС. В исследовании **INSIGHT** уже было показано, что нифедипин ГИТС (ОСМО-Адалат®) блокирует увеличение толщины интима-медиа сосудов и уменьшает кальциноз коронарных артерий, снижая тем самым риск развития коронарных заболеваний и инсульта. Исследование **ENCORE** продемонстрировало, что нифедипин ГИТС (ОСМО-Адалат®) обладает прямым воздействием на коронарный эндотелий и восстанавливает поврежденную функцию клеток эндотелия. “Вазопротективные свойства нифедипина ГИТС сделали его значимым препаратом не только для лечения артериальной гипертензии и стенокардии, но и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний”, – отметил в своем докладе профессор Ton Rabelink.

Для профессора Giuseppe Mancía (Италия) не явилось большим сюрпризом то, что пациенты, у которых в начале исследования имелось сочетание артериальной ги-

пертонии и хронической ишемической болезни сердца, получили достоверный дополнительный эффект при добавлении к обычной терапии нифедипина ГИТС. У этой большой подгруппы пациентов при добавлении нифедипина ГИТС к высокоэффективной базисной терапии было получено достоверное дополнительное (на 13%) снижение частоты смертельных случаев и основных сердечно-сосудистых “конечных” точек. “Исследование **INSIGHT** уже доказало, что нифедипин ГИТС снижает сердечно-сосудистый риск у больных артериальной гипертензией”, – сказал профессор Mancía. “Исследование **ACTION** подтвердило как необходимость строгого контроля за артериальным давлением, так и то, что дополнительная терапия нифедипином ГИТС (ОСМО-Адалат®) является превосходной возможностью улучшения прогноза заболевания у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца”.

Исследование **ACTION**, опубликованное в ж. The Lancet (August 31, 2004 на: www.TheLancet.com), – самое последнее мировое исследование по изучению ОСМО-Адалата (нифедипин ГИТС). В сочетании с результатами предыдущих исследований, таких как **INSIGHT** и **ENCORE**, нифедипин ГИТС упрочил свои позиции как препарата с наличием большой доказательной базы для борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

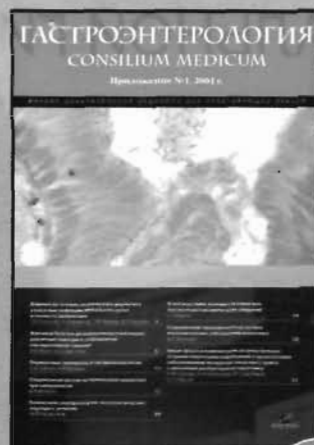
www.adalat.com/professional/press/index.html
www.adalat-action.com

ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОГО ДОМА «МЕДИА МЕДИКА»

ЖУРНАЛЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ



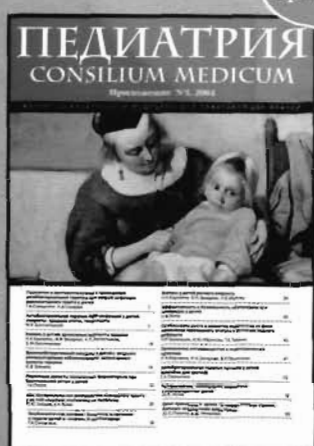
12
номеров
в год



Постоянные
приложения



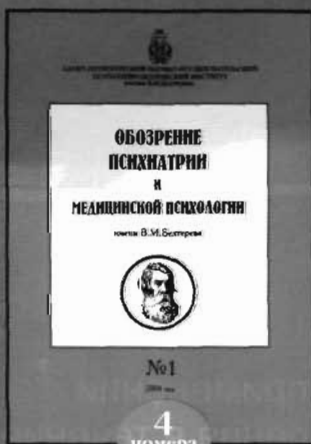
6
номеров
в год



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЖУРНАЛЫ



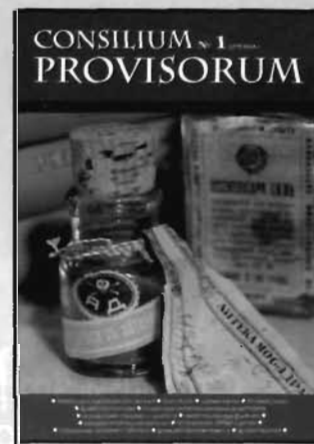
6
номеров
в год



№1
4
номера
в год



4
номера
в год



ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРОВИЗОРОВ



4
номера
в год



6
номеров
в год



4
номера
в год



ЭНАЛАПРИЛ+ИНДАПАМИД
СОВРЕМЕННЫЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

031352



014730/01-2003 от 22.01.2003

013864/01-2002 от 26/03/2002

Стойкий эффект при длительном применении
Отсутствие резких перепадов давления в течение суток
Высокая безопасность применения у больных с сахарным диабетом и
почечной недостаточностью



Hemofarm

Хемофарм концерн А.Д.

ул. Трифоновская 45Б

тел. 684-05-52, 684-05-88, 684-06-23

факс: 681-82-95, 684-06-37