

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

В этом номере:

Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертензии

Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиций нефропротекции

Новое Международное исследование ACTION с нифедипином ГИТС (ОСМО-Адалат®) предоставило доказательства безопасности применения и улучшения исходов заболевания у больных хронической ишемической болезнью сердца

Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в РФ

Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на развитие, прогрессирование и эффективность терапии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом типа 1

Открытое сравнительное контролируемое исследование применения антагонистов кальция нифедипина SR/GITS и амлодипина у больных гипертонической болезнью

Влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидом на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертензией

Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертензией в связи с использованием нолипрела

Качество жизни у больных гипертонической болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с атенололом

Артериальная гипертензия с метаболическим синдромом: влияние на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза

Суточное мониторирование артериального давления и результаты антигипертензивной терапии больных гипертонической болезнью на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника

Евгений Иванович Соколов
К 75-летию со дня рождения

Пресс-релиз

Международный конгресс "Артериальная гипертензия - от Короткова до наших дней"

12/12

J04952828
09.03.2005
ТО•БК•ЦЭ•НФ•
Я: БИ



Том 10, № 4, 2004

ISSN 1607-419X



Взаимодействие лекарств



Приложение к 12 выпуску Энциклопедии лекарств (Серия РЛС).
Главный редактор выпуска — Ю.Ф. Крылов, акад. МАИ, д.м.н., проф.
Главный редактор серии РЛС — Г.Л. Вышковский, акад. МАИ, к.т.н.
Рецензент — В.К. Лепахин, заведующий кафедрой фармакологии
Российского Университета Дружбы народов, ассистент
генерального директора ВОЗ, чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф.

В серии РЛС за 2004 год впервые вышел в свет справочник для практикующих врачей — Взаимодействие лекарств. Он вызвал у специалистов большой интерес, благодаря системному изложению современных данных о взаимодействиях лекарственных средств при их комбинированном применении и возможности делать рациональный и безопасный выбор препаратов.

Как как справочник Взаимодействие лекарств является приложением к Энциклопедии лекарств, в серии РЛС за 2005 год его выпуск продолжен. Теперь список препаратов расширен и включает лекарственные средства, размещенные производителями в Энциклопедии лекарств за 2004 и 2005 годы. Как и раньше, взаимодействие представлено по отношению ко всем разрешенным к применению препаратам.

Для более эффективного поиска информации справочник Взаимодействие лекарств связан перекрестными ссылками с присутствующей в каждом врачебном кабинете Энциклопедией лекарств, в которой специалист найдет полные описания препаратов и действующих веществ.

Издание создавалось под контролем авторитетных ученых — членов научно-редакционного совета РЛС. Материал изложен в соответствии с фармакологическим указателем, принятым в системе РЛС. Информация о взаимодействии лекарств подготовлена на основании систематизации сведений из отечественных и зарубежных фундаментальных изданий и отредактирована на основе научных материалов, полученных от производителей и из официальных источников.

Как приобрести:

123007, г. Москва, д. в. 28, Издательство «РЛС»; тел.: (095) 258-97-06/08; факс: (095) 258-97-07; e-mail: sale@rlsnet.ru.
Дополнительная информация на сайте WWW.RLSNET.RU.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Министерство здравоохранения и
социального развития РФ
Российская академия медицинских наук
НИИ кардиологии им. проф. А.Л.
Мясникова РКНПН МЗ РФ
Государственный научно-
исследовательский центр
профилактической медицины МЗ РФ
Национальное научно-практическое об-
щество скорой медицинской помощи
ЗАО «МЕДИ Экспо»



Российский научный форум

КАРДИОЛОГИЯ 2005

7-я Международная медицинская
специализированная выставка

25 – 28 января

МОСКВА

Центр международной
торговли



Тел.: +7 (095) 938 9211
E-mail: expo@mediexpo.ru
http://www.mediexpo.ru



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. Eysikov (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
Телефон:
125047, Москва,
ул. 1-я Брестская, д.15

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
Е.А. Иванова
О.В. Рынгач

Бухгалтерия
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"

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журналах или
на сайте издательства, допускается только
с письменного разрешения редакции.
Все права защищены



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

- Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертонии**
С.Ю.Марцевич 173

- Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиций нефропротекции**
А.О.Конради 177

- Новое Международное исследование ACTION с нифедипином ГИТС (ОСМО-Адалат®) предоставило доказательства безопасности применения и улучшения исходов заболевания у больных хронической ишемической болезнью сердца**
181

- Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в РФ**
Ю.Б.Белосов, Е.В.Шляхто, М.В.Леонова, Д.Ю.Белосов, А.В.Быков, А.С.Бекетов 185

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на развитие, прогрессирование и эффективность терапии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом типа 1**
Ж.В.Шуцкая, О.О.Егорова, Ю.Г.Надь, А.С.Стройкова, А.В.Папаян, Е.И.Шварц 194

- Открытое сравнительное контролируемое исследование применения антагонистов кальция нифедипина SR/GITS и амлодипина у больных гипертонической болезнью**
Н.Э.Звартан, О.П.Ротарь, И.В.Емельянов, А.О.Конради 197

- Влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертонией**
Я.А.Орлова, Б.Д.Кулев, А.Н.Рогоза, А.Е.Кузьмина, В.М.Сербул, Ф.Т.Агеев 202

- Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертонией в связи с использованием нолипрела**
И.В.Логачева, И.В.Иванова, И.В.Цыпляшова, С.П.Кривилева, Л.В.Почепцова 206

- Качество жизни у больных гипертонической болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с атенололом**
Ю.Р.Кашерининов, А.А.Шаваров, С.В.Виллевалде, А.О.Конради, Е.В.Шляхто 211

- Артериальная гипертония с метаболическим синдромом: влияние на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза**
Л.Н.Мингазетдинова, Э.Г.Муталова, Н.П.Каневская, Ю.Р.Абсалимова 214

- Суточное мониторирование артериального давления и результаты антигипертензивной терапии больных гипертонической болезнью на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника**
И.Е.Юнонин, О.А.Хрусталева, Е.В.Курапин, Л.В.Юнонина, В.Е.Форсиров 217

ЮБИЛЕИ

- Евгений Иванович Соколов К 75-летию со дня рождения**
220

ИНФОРМАЦИЯ

- Пресс-релиз**
221

- Международный конгресс "Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней"**
222

REVIEWS

- Calcium antagonists: choice of therapy for arterial hypertension**
S.Yu. Martsevich 173

- Rational choice of an ACE inhibitor in the context of nephroprotection**
A.O. Konradi 177

- The new international study ACTION using nifedipine GITS (OSMO-Adalate®) has provided evidence for its safe use and better outcomes of the disease in patients with chronic coronary heart disease**
181

- Final results of pharmacoepidemiological study of patients with arterial hypertension in the Russian Federation**
Yu.B. Belousov, Ye.V. Shlyato, M.V. Leonova, D.Yu. Belousov, A.V. Bykov, A.S. Beketov 185

ORIGINAL ARTICLES

- Impact of insertion-deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on the development and progression of diabetic nephropathy and efficiency of its therapy in patients with type 1 diabetes mellitus**
Zh.V. Shutskeya, O.O. Yegorova, Yu.G. Nad, A.S. Stroikova, A.V. Papayan, Ye.I. Shvarts 194

- Open comparative controlled study of the use of the calcium antagonists nifedipine SR/GITS and amlodipine in patients with hypertensive disease**
N.E. Zvartau, O.P. Rotar, I.V. Yemelyanov, A.O. Konradi 197

- Impact of combined therapy with the ACE inhibitor enalapril and the thiazide-type diuretic chlortalidone on the functional status of great arteries in outpatients with arterial hypertension**
Ya.A. Orlova, B.D. Kulev, A.N. Rogoza, A.Ye. Kuzmina, V.M. Serbul, E.T. Ageyev 202

- Noliprel-induced cardiac and renal morphofunctional changes in patients with arterial hypertension**
I.V. Logacheva, I.V. Ivanova, I.V. Tsypliyashova, S.P. Krivileva, L.V. Pocheptsova 206

- Life quality in hypertensive patients during therapy with rilmenidine versus atenolol**
Yu.R. Kasherininov, A.A. Shavarov, S.V. Villevalde, A.O. Konradi, Ye.V. Shlyakhto 211

- Arterial hypertension with the metabolic syndrome: impact on the thrombocytovascular link of hemostasis**
L.N. Mingazetdinova, E.G. Motalova, N.P. Kanevskaya, Yu.R. Absalyamova 214

- 24-hour blood pressure monitoring and the results of antihypertensive therapy in patients with hypertensive disease in the presence of cervical osteochondrosis**
I.Ye. Yunonin, O.A. Khrustalev, Ye.V. Kurapin, L.V. Yunonina, V.Ye. Forsilov 217

ANNIVERSARIES

- Yevgeni Ivanovich Sokolov (On the occasion of his 75th birthday)**
220

INFORMATION

- Press Release**
221

- International Congress on Arterial Hypertension – from Korotkov to the present days**
222

Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертонии

БИОЛ
37

173-176

Рус.

С.Ю.Марцевич

Отдел профилактической фармакологии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Артериальная гипертония – основной фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. Среди взрослого населения Российской Федерации, по данным крупного эпидемиологического исследования, повышенные цифры артериального давления (АД) выявляются у 39,2% мужчин и 41,1% женщин [1]. Опасность АГ заключается в первую очередь в значительном увеличении риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь мозгового инсульта и инфаркта миокарда. Вклад АГ в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достаточно велик. По официальной статистике, в Российской Федерации смертность от cerebrovasкулярных заболеваний (в которую АГ вносит решающий вклад) составляет 24,6% у мужчин и 37,1% у женщин в общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Кроме того, АГ вносит существенный вклад в смертность от ишемической болезни сердца – ИБС (она составляет 56,6% у мужчин и 37,1% у женщин в общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний), поскольку является одним из основных факторов риска этого заболевания.

Как известно, одним из наиболее частых и тяжелых осложнений АГ является мозговой инсульт (МИ). К сожалению, в последние годы отмечается не только абсолютный, но и относительный рост частоты МИ: в последнее время в ряде регионов РФ частота МИ стала превышать частоту инфаркта миокарда. Так, например, в Красноярском крае заболеваемость МИ превышает заболеваемость инфарктом миокарда в 4–4,5 раза (данные проф. Г.В.Матюшина).

Лечение АГ – улучшение прогноза жизни больного

В многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях было доказано, что длительное и регулярное медикаментозное лечение АГ может не просто снижать уровень АД, но и приводить к существенному уменьшению вероятности ее осложнений, в первую очередь МИ. Поэтому все современные рекомендации по лечению АГ определяют основную цель терапии этого заболевания как снижение смертности. Так, например, в докладе Американского комитета экспертов (JNC VII) отмечается, что "конечной целью антигипертензивной терапии является снижение сердечно-сосудистой и почечной заболеваемости и смертности ..." [3]. Достижение этой цели возможно лишь в том случае, если назначенное лечение обеспечивает снижение АД до так называемых целевых его значений (для большинства больных ниже 140/90 мм рт.ст., а для некоторых категорий больных, в частности для больных с сопутствующим сахарным диабетом, до более низких цифр) [3, 4].

Выбор медикаментозной терапии при АГ

Для лечения АГ в настоящее время используется несколько основных групп антигипертензивных препаратов. Длительные споры о том, какие из них в лучшей степени улучшают прогноз АГ, привели к однозначному выводу: все современные препараты (диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, альфа-адреноблокаторы) при условии адекватного снижения АД в одинаковой

степени способны предотвращать осложнения АГ [3, 4]. Выбор практического врача в отношении конкретной группы антигипертензивных препаратов должен определяться дополнительными показаниями в отношении той или иной группы, а также наличием противопоказаний у конкретного больного.

Антагонисты кальция – одна из основных групп антигипертензивных препаратов

К антагонистам кальция относят препараты, основным свойством которых является способность избирательно и обратимо блокировать ток кальция внутрь клетки через так называемые медленные кальциевые каналы клеток гладкой мускулатуры сосудов, клеток миокарда, клеток проводящей системы сердца. Эти препараты представлены несколькими подгруппами (дигидропиридины, недигидропиридины). Внутри этих подгрупп (особенно дигидропиридинов) существует достаточно большое количество препаратов, а один и тот же препарат (например, нифедипин) может быть представлен самыми разнообразными лекарственными формами.

В зависимости от влияния на тонус симпатической нервной системы и частоту сердечных сокращений (основной индикатор) антагонисты кальция делят на две большие подгруппы – увеличивающие частоту сердечных сокращений (к ним относят все дигидропиридины) и уменьшающие частоту сердечных сокращений (верапамил и дилтиазем), их называют также недигидропиридинами. Необходимо отметить, что дополнительные показания и противопоказания к назначению для этих двух подгрупп антагонистов кальция достаточно существенно отличаются [3].

Не менее важно, что все антагонисты кальция подразделяют на препараты I и II поколения. К I поколению относятся препараты короткого действия (обычные таблетки), которые для поддержания постоянного эффекта необходимо назначать 3 или даже 4 раза в день. К препаратам II поколения относят лекарственные формы пролонгированного действия, которые достаточно назначать 2 или даже 1 раз в день. Продление эффекта достигается либо за счет создания специальных лекарственных форм, обеспечивающих равномерное и длительное высвобождение препарата в желудочно-кишечном тракте, либо за счет создания препаратов иной химической структуры, обладающих способностью длительно циркулировать в крови.

Антагонисты кальция II поколения – не только более удобные в назначении, но и более безопасные препараты. За счет того что при их использовании колебания концентрации препарата в крови выражены значительно меньше, частота побочных действий также намного меньше.

Отличаются ли антагонисты кальция от других антигипертензивных препаратов по влиянию на прогноз жизни?

Многочисленные дискуссии о безопасности длительного назначения антагонистов кальция привели на сегодняшний день к однозначному заключению: очевидно, что антагонисты кальция ничем не отличаются от других гипотензивных препаратов по влиянию на самый жесткий из всех исходов – общую и сердечно-сосудистую смертность [5]. При этом в последнее время было показано, что перед другими антиги-

пертензивными препаратами они имеют небольшое преимущество в предупреждении развития МИ и несколько уступают в предупреждении осложнений ИБС и сердечной недостаточности [6].

Представляется целесообразным упомянуть о том, что антагонисты кальция использовались как основная группа препаратов в ряде крупных исследований, установивших современную стратегию лечения АГ. Так, в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) в качестве основного препарата применяли дигидропиридиновый антагонист кальция фелодипин [7]. В нем было продемонстрировано, что наименьшая частота сердечно-сосудистых осложнений наблюдалась в подгруппе больных, у которых достигалось снижение диастолического АД до 82,6 мм рт. ст., а систолического АД до 138,8 мм рт. ст. Результаты этого исследования в значительной степени определили те критерии эффективного лечения АГ, которые используются в большинстве международных и национальных рекомендаций (в том числе и Российских) по лечению этого заболевания.

Необходимо подчеркнуть, что тезис о том, что антагонисты кальция не отличаются по влиянию на прогноз АГ от других антигипертензивных препаратов, справедлив только для антагонистов кальция II поколения. Имеются убедительные данные о том, что назначение антагонистов кальция I поколения (в первую очередь это касается дигидропиридиновых антагонистов кальция в высоких дозах) способно не улучшить, а ухудшить прогноз жизни больных с АГ [8].

Когда антагонисты кальция являются препаратами выбора?

В ряде ситуаций антагонисты кальция назначают не потому, что они более эффективны, а потому, что противопоказан прием других препаратов. Так, например, антагонисты кальция можно назначать при obstructивных заболеваниях легких, перемежающейся хромоте, сахарном диабете типа 1, когда противопоказан или нежелателен прием бета-адреноблокаторов. Антагонисты кальция не вызывают метаболических нарушений: не влияют на уровень сахара в крови (как диуретики), на уровень калия в крови (как диуретики и ингибиторы фермента, превращающего ангиотензин), на уровень мочевой кислоты (как диуретики). Антагонисты кальция не вызывают также импотенции (как бета-адреноблокаторы и диуретики) или кашля (как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Дигидропиридиновые антагонисты кальция можно назначать тогда, когда противопоказан прием не только бета-адреноблокаторов, но и замедляющих ритм антагонистов кальция – при выраженной синусовой брадикардии, синдроме слабости синусового узла, нарушениях атриовентрикулярной проводимости. Для практического врача важно, что прием дигидропиридиновых антагонистов кальция (в отличие от большинства других групп антигипертензивных препаратов и недигидропиридиновых антагонистов кальция) возможен при беременности [4].

Когда не следует назначать антагонисты кальция?

Противопоказания к назначению существенно различаются для дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция. Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ, для первых практически не существует абсолютных противопоказаний, относительными являются тахикардия и сердечная недостаточность. Для недигидропиридиновых антагонистов кальция абсолютными противопоказаниями являются выраженная степень атриовентрикулярной блокады (2-я и выше), синдром слабости синусового узла и выраженная сердечная недостаточность [4].

Какие антагонисты кальция назначать?

Выше отмечено, что показания и противопоказания к назначению отличаются для дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция. Однако возникает вопрос, есть ли разница в эффективности между различными препаратами внутри самой многочисленной подгруппы антагонистов кальция – дигидропиридинов. Фактически речь идет о том, насколько понятие "класс-эффект" характерно для этой подгруппы препаратов.

Прямого ответа на это вопрос нет, поскольку не проводилось крупных рандомизированных исследований по сравнению эффективности разных дигидропиридиновых антагонистов кальция между собой. Если просто проанализировать доказательную базу в отношении разных препаратов этой подгруппы при назначении больным АГ в виде крупных сравнительных контролируемых исследований, то она существует для амлодипина (исследование ALLHAT [9]), нифедипина (исследование INSIGHT [10]), фелодипина (исследование STOP-2 [11]), израдипина (исследование STOP-2) и нитрендипина (исследование Syst-Eur [12]). Во всех этих исследованиях было продемонстрировано одинаковое влияние антагонистов кальция и препаратов сравнения на так называемые первичные конечные точки; в исследовании Syst-Eur было показано, что применение нитрендипина по сравнению с плацебо уменьшает вероятность МИ на 42%.

Реальная клиническая практика использования антагонистов кальция

К сожалению, несмотря на то что современная клиническая фармакология очень четко формулирует основные принципы назначения антагонистов кальция, в реальной жизни эти препараты далеко не всегда назначаются в соответствии с этими принципами. Многократно отмечалось, что до сих пор значительная доля больных продолжает получать антагонисты кальция I поколения [13], причем их нередко назначают 2 или даже 1 раз в день. Очевидно, что такая практика никак не может обеспечить эффективного лечения АГ и, кроме того, создает дополнительные проблемы из-за побочных действий.

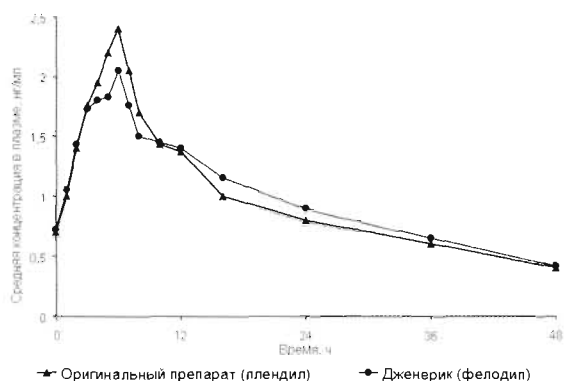
Проблемы выбора между оригинальным препаратом и дженериком

Проблема выбора лекарственного препарата состоит не только в выборе препарата внутри группы (или подгруппы), но и в выборе между оригинальным препаратом и препаратом-дженериком. Под первым понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, именно такие копии препаратов называются дженериками. Практически важно, что оригинальные препараты всегда в несколько раз дороже дженериков.

Следует упомянуть о том, что все крупные исследования, оценивающие влияние препарата на прогноз жизни и заболевания, используют только оригинальные лекарственные препараты. Поэтому очень важен вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и насколько данные о эффективности и безопасности лекарства, полученные в отношении оригинальных препаратов, могут быть перенесены на дженерики.

В идеале дженерик должен иметь "доказанную терапевтическую взаимозаменяемость" с оригинальным препаратом [14], однако далеко не всегда данные о такой взаимозаменяемости существуют. Обязательным при регистрации дженерика является проведение так называемых испытаний по биоэквивалентности. Они заключаются в выполнении сравнительных фармакокинетических исследований на здоровых доброволь-

Концентрация фелодипина в крови здоровых добровольцев на фоне регулярного назначения двух препаратов фелодипина – плендила и фелодипа.



цах и фактически представляют собой исследования фармакокинетической эквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика. Однако результаты таких исследований очень редко доступны практическим врачам. Достаточно заглянуть в любой справочник по лекарственным препаратам, чтобы убедиться в их отсутствии при описании дженериков.

Можно назвать лишь единичные примеры, когда фирма-производитель того или иного дженерика приводит данные о сравнительной фармакокинетике этого дженерика и оригинального лекарственного препарата (несмотря на то что эти данные имеются практически для 100% дженериков, поскольку являются необходимыми для регистрации препарата).

Знакомство с относительно немногочисленными данными по изучению биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата показывает, что далеко не всегда выявляется полное соответствие между ними даже по этому показателю [15]. В качестве примера практически полного соответствия фармакокинетики оригинального препарата и препарата-дженерика приведем данные об изучении биоэквивалентности одного из дженериков фелодипина (см. рисунок).

Существующие правила регистрации дженериков допускают различия в их биоэквивалентности оригинальному препарату в 20%. Поэтому приведение таких данных для практических врачей представляется необходимым условием возможности использования конкретного дженерика. Отметим, что даже полная фармакокинетическая эквивалентность оригинального препарата и дженерика вовсе не является 100% гарантией их терапевтической эквивалентности. Причины этого многочисленны [13, 15]. Одной из них является то, что изучение биоэквивалентности проводится на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных, особенно пожилого возраста, часто имеющих те или иные нарушения функции печени и почек.

Можно привести конкретные примеры, когда дженерик, доказавший свою эквивалентность с оригинальным препаратом у здоровых добровольцев, демонстрировал даже фармакокинетическую неэквивалентность у больных. Так, например, один из дженериков верапамила, доказавший идентичность фармакокинетики с оригинальным препаратом у здоровых добровольцев, при изучении той же фармакокинетики у пожилых больных продемонстрировал на 77% более высокую концентрацию в крови (по сравнению с оригинальным препаратом). Следствием этого было значительно более частое развитие побочных эффектов при использовании этого дженерика [16].

ФЕЛОДИПИН
Фелодип[®]
ОДИН РАЗ В ДЕНЬ

Удобство. Легкость. Свобода.



**Эффективный контроль
над гипертонией и ИБС**

«Айвэкс фармасьютикалс с.р.о.» (Чехия),
входит в состав **IVAX Corporation** (США).
103031 г. Москва, Дмитровский пер., 9,
Бизнес-Центр «Столешники», 5-й этаж.
Телефон: (095) 234-97-13.
Факс: (095) 234-97-11.
e-mail: moscow_office@ivax-cz.com

IVAX

Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что антагонисты кальция являются одной из основных групп антигипертензивных препаратов. Их эффективность и безопасность подтверждены рядом крупнейших контролируемых исследований, а международные и национальные рекомендации по лечению АГ четко формулируют показания и противопоказания к их назначению с учетом различий в их клинической фармакологии (негидропиридиновые и недигидропиридиновые антагонисты кальция).

Совершенно очевидно, что в современной фармакотерапии АГ остается место только антагонистам кальция II поколения. Назначение препаратов-дженериков можно рекомендовать лишь в том случае, если доступны данные об их биоэквивалентности. Весьма желательно также доказательство терапевтической эффективности препарата-дженерика.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
2. Демографический ежегодник России 2002. М., 2002.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560–72.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011–53.
5. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 315–22.
6. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. Am J Hypertens 2002; 15: 85S–93S.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
8. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell T et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274: 620–5.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981–97.
10. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.
11. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients; cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751–6.
12. Staessen J, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757–764.
13. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А. Проблема выбора лекарственного препарата при лечении артериальной гипертензии. Кардиоваскуляр. тер. и профилактика 2004; 3 (1): 100–4.
14. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека. 2003; 3: 103–4.
15. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолитенская В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? Кардиоваскуляр. тер. и профилактика 2004; 4: 77–82.
16. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13: 359–68.

Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиций нефропротекции

БИОЛ
37

А.О. Конради

НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

The choice of ACE inhibitor concerning renal protection

177-180

Рус.

Введение

В последние годы внимание исследователей, занимающихся разработкой оптимального лечения артериальной гипертензии (АГ), сосредоточено на фатальных осложнениях, таких как сердечно-сосудистая смертность, количество инфарктов и инсультов. В этом аспекте результаты метаанализа имеющихся клинических исследований свидетельствуют о том, что все современные классы антигипертензивных препаратов обладают сопоставимыми возможностями в плане профилактики конечных точек [1]. В меньшей степени обсуждаются нефропротективные свойства препаратов, что связано с относительно небольшим вкладом хронической почечной недостаточности (ХПН) в структуру смертности больных АГ. Известно, что даже среди больных ХПН 62% находящихся на гемодиализе погибают не от почечной недостаточности, а от сердечно-сосудистых осложнений [2].

Однако у ряда категорий пациентов, а именно у больных сахарным диабетом и паренхиматозными заболеваниями почек, проблема нефропротекции является значительно более актуальной как с позиций прогноза пациентов, так и в социально-экономическом плане в связи с высокой стоимостью и трудностями в обеспечении пациентов гемодиализом, а также высокой смертностью среди больных, получающих гемодиализ. Поскольку АГ является основным фактором прогрессирования ХПН любой этиологии, то проведение адекватной антигипертензивной терапии у пациентов с протеинурией и нарушенной функцией почек выступает важнейшей задачей в лечении. При этом нефропротективные свойства препаратов являются основным требованием к такого рода терапии.

Нарушение функции почек также достаточно актуально для пациентов с тяжелой АГ. Так, в классическом исследовании MRFIT (исследование по коррекции множества факторов риска), в котором принимали участие почти 13 тыс. пациентов, было показано, что у одной трети больных за 5 лет наблюдения наблюдается ухудшение функции почек [3]. При этом степень снижения клиренса креатинина была больше у лиц черной расы, у пожилых и у больных тяжелой АГ. Возраст сам по себе является фактором, приводящим к ухудшению функции почек, и почечная недостаточность чаще встречается у пожилых [4].

Актуальность данной проблемы связана с достаточно большим числом пациентов, у которых имеются особые показания к назначению препаратов с нефропротективными свойствами. Так, среди больных сахарным диабетом (СД) через 20 лет болезни 20–27% имеют нефропатию в стадии макроальбуминурии [5], для которых актуальна уже не проблема профилактики, а лечение почечных осложнений. При этом как при первом, так и втором типе СД доля больных с почечной недостаточностью за 5 лет после появления протеинурии возрастает до 75% [6]. Антигипертензивную терапию получают, по данным ВОЗ, 48% больных СД типа 1 и 65% больных СД типа 2, имеющих протеинурию, что еще раз подчеркивает важность рационального выбора такой терапии [7].

Критерии оценки нефропротективных свойств

Следует помнить о том, что в клинической практике ухудшение функционального состояния почек часто оказывается незамеченным. Для мониторингирования функции почек в рутинной практике используется уровень креатинина, что не всегда отражает истинное состояние функционального состояния почек в динамике. Так, при нор-

мальном сывороточном креатинине возможны значительные колебания скорости клубочковой фильтрации [4], особенно у пожилых. В исследовании J.Freidman и соавт. было показано, что при нормальном уровне креатинина плазмы крови у трети больных наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу креатинина за сутки менее 60 мл в 1 мин [8]. Креатинин является конечным продуктом метаболизма мышечной ткани и существенно зависит от мышечной массы конкретного человека. Поэтому креатинин на уровне 130 мкмоль/л может быть абсолютно нормальным значением для пациента с большой мышечной массой и отражать значимую почечную дисфункцию у больного с минимальной массой мышечной ткани. Кроме этого, креатинин лишь на 90% фильтруется в клубочке и на 10% секретируется почечными канальцами, что дает возможность увеличения его секреции при почечной недостаточности и приводит к неточности оценки СКФ по клиренсу креатинина. По мере старения уменьшаются и мышечная масса, и клиренс креатинина. При этом сывороточный уровень остается неизменным, что не означает неизменную функцию почки.

Мочевина также является плохим маркером почечной дисфункции. Мочевина представляет собой конечный продукт метаболизма белка в печени, выделяемый почкой. В связи с этим ее уровень существенно зависит от потребления белка и скорости его метаболизма. Почечный обмен мочевины также очень сложен и включает не только фильтрацию, но и реабсорбцию в проксимальных канальцах, что обеспечивает почечную рециркуляцию. Таким образом, рутинные тесты могут не выявлять имеющуюся дисфункцию почек, что делает проблему нефропротекции у лиц высокого риска особенно актуальной.

Жесткими конечными точками у больных с нарушенной функцией почек являются лишь смертность от ХПН и необходимость гемодиализа и трансплантации почек. Для того чтобы оценить нефропротективные эффекты в более сжатые сроки, у больных с начальными проявлениями почечной дисфункции во многих исследованиях используют "суррогатные" точки, такие как микроальбуминурия и степень протеинурии, скорость снижения клубочковой фильтрации, время, необходимое для удвоения уровня креатинина плазмы и др. Все эти показатели имеют непосредственное отношение к развитию и прогрессированию ХПН и наступлению жестких точек, поэтому разумно предположить, что влияние на эти промежуточные (или суррогатные) точки будет сопровождаться позитивными изменениями и в отношении более жестких.

Нефропротекция и ингибиторы АПФ.

Место фозиноприла

Актуальность поиска препаратов с нефропротективными свойствами продиктована тем, что в отличие от других органов-мишеней собственно успешное снижение артериального давления (АД) не всегда предотвращает ухудшение функции почек больных АГ. Так, в исследовании по оценке эффективности терапии β-блокаторами и диуретиками на функцию почек у пожилых отмечено статистически значимое нарастание уровня креатинина, несмотря на контроль АД в соответствии с целевыми значениями [9].

Ингибиторы АПФ, по современным представлениям, занимают лидирующие позиции в плане нефропротекции у больных АГ и СД, а также при паренхиматозных заболеваниях почек [10]. К основным механизмам нефро-

протективного эффекта относят (табл. 1) снижение внутриваскулярной гипертензии, что существенно для всех ренопаренхиматозных заболеваний, в том числе для диабетической нефропатии. Следствием этого является уменьшение протеинурии, которая сама является фактором прогрессирования поражения почек, и увеличение СКФ. Кроме этого, ингибиторы АПФ способствуют увеличению диуреза, увеличению натрийуреза и уменьшению экскреции калия.

Ингибиторы АПФ и нефропатия при СД типа 1

Классическим исследованием по лечению нефропатии при СД типа 1 является работа Lewis и соавт. [11], выполненная еще в 1993 г. При назначении каптоприла в сравнении с плацебо больным с протеинурией более 500 мг в день было показано 5% снижение риска смерти, гемодиализа и трансплантации почки. При этом протективный эффект каптоприла был независим от уровня АД. В дальнейшем нефропротекция ингибиторов АПФ была доказана для больных с микроальбуминурией [12]. В целом применение ингибиторов АПФ позволяет уменьшить протеинурию у таких пациентов на 18% в год [13].

Ингибиторы АПФ и нефропатия при СД типа 2

Несмотря на то что в отношении СД типа 2 большее число клинических исследований выполнялось с применением антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ряд работ убедительно свидетельствует о ренопротективном эффекте ингибиторов АПФ у этой группы больных. Так, применение эналаприла у больных СД типа 2 с нормальным АД и микроальбуминурией за 7 лет наблюдения привело к снижению риска макроальбуминурии на 41% в год и уменьшению креатинина на 3,3% в год в сравнении с плацебо [14].

Еще одним весомым доказательством эффективности применения ингибитора АПФ явилось исследование у больных СД типа 2 и микроальбуминурией, в котором было показано, что субгипотензивные дозы рамиприла (1,25 мг в сутки) способны уменьшить протеинурию [15].

Уменьшение протеинурии и степени ХПН у больных СД типа 2 на фоне ингибиторов АПФ было впервые показано в исследовании H.Lebowith и соавт. в 1994 г. [16].

Ингибиторы АПФ и нефропатия при артериальной гипертензии

АГ приводит к поражению почки двумя основными механизмами: клубочковой ишемии за счет сужения прегломерулярных артерий и перигломерулярного фиброза и увеличения интрагломерулярного давления. Примерно каждый 13-й больной гипертонической болезнью имеет повышение креатинина сыворотки [17]. Ряд исследований продемонстрировал преимущества ингибиторов АПФ перед диуретиками, β -блокаторами и кальциевыми блокаторами у таких пациентов [18]. По данным скрининговых обследований, до 10% больных с мягкой АГ имеют микроальбуминурию, являющуюся независимым фактором риска ряда осложнений [19].

Почечная дисфункция при АГ является постоянно прогрессирующим осложнением, хотя клинически проявляется не сразу. Присутствие почечной недостаточности, даже незначительно выраженной, может существенно изменять фармакокинетику лекарственных препаратов и приводит к их аккумуляции. Это делает актуальным использование у таких пациентов препаратов, имеющих двойной путь выведения, что характерно для такого ингибитора АПФ, как фозиноприл. Это прежде всего справедливо для больных СД, больных пожилого возраста и пациентов черной расы, у которых риск почечной недостаточности максимален [3, 20].

Фозиноприл в отличие от большинства ингибиторов АПФ, которые имеют почечный или преимущественно почечный путь выведения, имеет двойной путь выведения. В норме почечная и печеночная экскреции осуществляются в равных соотношениях, однако при появлении почечной дисфункции доля печеночного пути может возрастать, что препятствует кумуляции препарата. У больных с почечной дисфункцией индекс аккумуляции

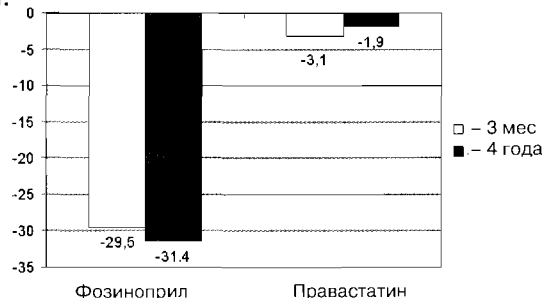
Таблица 1. Механизмы влияния ингибиторов АПФ на функцию почек

Вазодилатация эфферентной артериолы
Снижение внутриваскулярного капиллярного давления
Снижение проницаемости капилляров клубочка
Увеличение площади поверхности фильтрации
Уменьшение:
продукции мезангием макромолекул
продукции факторов роста
продукции аммония
повреждения проксимальных канальцев
реабсорбции натрия
Снижение образования эндотелина, трансформирующего фактора роста бета
Вазодилатация vasa recta

Таблица 2. Сравнительная характеристика путей выведения основных ингибиторов АПФ

Почечный/преимущественно почечный	Двойной и сбалансированный
Беназеприл	Фозиноприл
Каптоприл	
Цилазаприл	
Эналаприл	
Периндоприл	
Квинаприл	
Рамиприл	
Лизиноприл	

Динамика уровня альбуминурии в исследовании PREVEND IT.



препарата почти в 3 раза меньше, чем у эналаприла, и в 6 раз меньше, чем у лизиноприла (табл. 2) [21].

Безопасность применения фозиноприла у пожилых, в том числе высоких доз и сочетанной терапии с гидрохлортиазидом, была показана в исследовании FOPS. Среди 757 больных, участвовавших в исследовании, более чем 75% имели нарушение функции почек по данным лабораторного обследования. При этом число побочных эффектов при лечении не нарастало в группе больных, имеющих более низкие показатели СКФ, в том числе у больных старше 70 лет [22].

Одним из наиболее весомых доказательств собственно нефропротективного эффекта фозиноприла, не связанного со снижением АД, стало завершившееся совсем недавно исследование PREVEND IT (Prevention of Renal Vascular End-Stage Disease Intervention Trial – исследование по профилактике почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений) [23]. Основной целью данного исследования была оценка влияния фозиноприла и правастатина на сердечно-сосудистые осложнения и почечную недостаточность у больных с микроальбуминурией, с нормальным уровнем АД и общего холестерина. Исследование включало 854 пациента с микроальбуминурией, которым назначали два исследуемых препарата: правастатин в дозе 40 мг и фозиноприл в дозе 20 мг, каждый из которых имел плацебо-контроль (2x2 факториальный дизайн).

За период наблюдения, который в среднем составил 46 мес, отмечено снижение АД в группах больных, получавших моноприл (на 5,1 и 4,3 мм рт. ст. соответственно), и снижение общего холестерина в группах, получавших

правастатин (43,2 и 45,6 мг/дл соответственно), чего не было отмечено у больных, получавших плацебо.

За первые 3 мес уровень альбуминурии существенно снизился у больных, получавших фозиноприл, что сохранялось на протяжении 4 лет наблюдения. Применение правастатина не сопровождалось изменением микроальбуминурии (см. рисунок).

Число сердечно-сосудистых осложнений снизилось на фоне применения обоих препаратов недостоверно. Но при пересчете данных у больных, у которых уровень микроальбуминурии при включении был выше 50 мг/24 ч, снижение числа осложнений на фоне лечения моноприлом было достоверным ($p=0,048$).

В сравнении с плацебо фозиноприл уменьшил риск инсульта, но не влиял на риск инфаркта миокарда. Напротив, правастатин существенно уменьшил риск ишемии миокарда вне зависимости от уровня холестерина, но не влиял на риск инсульта. Это исследование является уникальным, так как оно впервые показало нефропротективные свойства фозиноприла у лиц с нормальным АД и продемонстрировало связь уменьшения альбуминурии с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Ингибиторы АПФ и нефропатия при первичных заболеваниях почек

В целом ряде исследований было продемонстрировано, что ингибиторы АПФ способны уменьшить протеинурию и прогрессирование ХПН при гломерулярной патологии [24, 25]. Это справедливо для больных с различной патологией почек и различной стадией ХПН. При этом эффект более выражен при большем уровне протеинурии [24]. Применение ингибитора АПФ у больных с нефротическим синдромом в качестве дополнительного лечения на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии приводит к дополнительному снижению протеинурии на 24% [24]. Метаанализ 41 исследования [26], проведенного у больных с ХПН без СД, показал, что ингибиторы АПФ в большей степени уменьшают протеинурию, чем другие АГ-препараты.

Приведенные ранее преимущества фозиноприла как препарата без кумуляции у больных с ХПН полностью справедливы для больных с паренхиматозными заболеваниями почек.

Что касается первичной патологии почек, одним из наиболее крупных исследований стало сравнение фозиноприла и нифедипина ГИТС у больных с паренхиматозными заболеваниями почек и ХПН [27]. В этом исследовании, включившем 241 пациента, у которых за предшествующий год наблюдалось удвоение уровня креатинина плазмы крови, проводилось лечение моноприлом 10–20 мг в сутки в сравнении с нифедипином продолженного действия 30–60 мг в сутки. Конечными точками в исследовании выступали удвоение уровня креатинина и необходимость в гемодиализе. Через 3 года наблюдения 36% больных в группе, получавшей нифедипин, и 21% больных ($p<0,05$) в группе, получавшей фозиноприл, достигли конечной точки. При этом уровень протеинурии на фоне лечения фозиноприлом уменьшился на 57% от исходного, в группе терапии нифедипином возрос на 7%. Эти эффекты были отмечены на фоне несколько лучшего контроля АД в группе фозиноприла.

Показания к применению ингибиторов АПФ при патологии почек все больше расширяются. Так, установлено, что лечение фозиноприлом может оказывать положительный эффект на нефропатию, ассоциированную с ВИЧ-инфекцией, как при краткосрочном наблюдении, так и при длительном лечении [28].

С учетом уникальных фармакодинамических свойств фозиноприла, его эффекты оценивали у больных со значимой ХПН и находящихся на гемодиализе. Наиболее крупным исследованием, продемонстрировавшим не только нефропротективные, но и кардиопротективные свойства фозиноприла у больных, получавших гемодиализ, станет исследование FOSIDIAL (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффектов фози-

ноприла на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных на гемодиализе), планируемое к публикации. В этот проект было включено 397 больных из различных стран Европы и СНГ, получавших гемодиализ 4,8 года. Большинство ингибиторов АПФ не удаляется из плазмы при гемодиализе, в том числе фозиноприл, что еще раз указывает на важность его свойств двойного выведения.

Особенности фармакокинетики фозиноприла дают ему преимущества и в лечении больных ХСН, имеющих почечную недостаточность. Так, при сравнении с эналаприлом и лизиноприлом, при лечении фозиноприлом отмечена значительно меньшая кумуляция препарата (различия в индексе аккумуляции были достоверны) [30].

Ингибиторы АПФ и нефропатия при ожирении

Альбуминурия является достаточно распространенным осложнением ожирения [31]. СКФ у таких пациентов обычно увеличена и наблюдается гиперфильтрация и гиперперфузия почки [32]. Снижение массы тела сопровождается уменьшением протеинурии. Пилотное исследование M.Praga и соавт. показало, что терапия ингибиторами АПФ может уменьшить протеинурию у больных с ожирением той же степени, что и снижение массы тела [33].

Комбинированная терапия и нефропротекция

Поскольку достижение целевого АД у больных с патологией почек более принципиально и в то же время затруднено, то для большинства пациентов требуется использование комбинированной терапии. Основу такого лечения должны составлять ингибиторы АПФ. Среди наиболее рациональных комбинаций следует упомянуть о комбинации с диуретиками и антагонистами кальция. Ранее предполагалось, что оптимальной является комбинация с недигидропиридиновыми антагонистами кальция, в первую очередь с верапамилом [10]. В 2002 г. были опубликованы результаты крупного исследования по оценке комбинированного назначения фозиноприла и амлодипина у больных СД и микроальбуминурией, в котором было показано, что в монотерапии антиальбуминурический эффект закономерно быстрее и лучше наступал на фоне лечения фозиноприлом, но комбинированная терапия была более эффективна в отношении уменьшения альбуминурии в сравнении с обеими группами монотерапии [34].

Ингибитор АПФ с двойным путем выведения фозиноприл уже давно завоевал прочные позиции как препарат выбора у больных с почечной патологией. При этом фармакодинамические исследования продемонстрировали, что сочетанное назначение 20 мг фозиноприла с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг (комбинированная лекарственная форма – препарат "Фозид", БМС) не сопровождается изменениями фармакокинетики ингибитора АПФ, что также связывается в двойным выведением данного препарата [35]. В связи с этим такая лекарственная комбинация может успешно применяться у больных с почечной дисфункцией.

В последние годы обсуждается вопрос о возможностях комбинированной терапии ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II у больных с почечной патологией, поскольку оба класса препаратов показали свои нефропротективные свойства. В 2003 г. в Китае было выполнено исследование с одновременным назначением фозиноприла и лосартана, в котором отмечено уменьшение экскреции альбумина и уровня креатинина при совместном применении этих препаратов [36]. Однако безопасность такой комбинации в отношении эффектов на почечную гемодиализу и возможности нарастания азотемии еще не доказаны.

Заключение

Почка является одним из важных органов-мишеней при артериальной гипертензии. Больные СД и пожилые лица представляют собой особые группы риска по наличию явной или скрытой почечной дисфункции. Это делает актуальным не только применение нефропротектив-

ных препаратов – блокаторов ренин-ангиотензиновой системы при микроальбуминурии и протеннурии, но и использование препаратов с двойным путем выведения для предотвращения возможной кумуляции.

Фозиноприл обладает уникальным метаболизмом среди ингибиторов АПФ, что делает его препаратом выбора у больных с почечной патологией и в группах риска нарушения функции почек. Препарат может с успехом применяться как в монотерапии, так и в комбинации гидрохлортиазидом, в том числе в виде фиксированной комбинации. Кроме того, рациональными могут считаться комбинации с антагонистами кальция и, возможно, с антагонистами рецепторов к ангиотензину II.

Литература

1. MacMahon NB, Cauman S. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *BPLTCT. Lancet* 2004; 345: 1076–8.
2. Koch M, Thomas B, Tschöpe E et al. Survival and predictors of death in dialyzed diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 10: 1515–6.
3. Walker WG, Cutler J, Neuwirth R et al. Blood pressure and renal function in the Multiple Factor Intervention Trial (MRFIT). *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl. 3): VA. 3.
4. Kafetz K. Renal impairment in the elderly: a review. *J R Soc Med* 1983; 76: 398–401.
5. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P et al. Similar risks of nephropathy in patients with type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dialysis Transpl* 1994; 9: 1097–102.
6. Biesenbach G, Janco O, Zazgornic J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dialysis Transpl* 1993; 36: 1071–8.
7. Deedwania PC. Hypertension and diabetes; new therapeutic options. *Arch Intern Med* 200; 160: 1985.
8. Freidman JR, Norman DC, Yoshikawa TT et al. Correlation of estimates renal function parameters versus 24-hour creatinine clearance in ambulatory elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 145–9.
9. Rostand SG, Brown G, Kirk KA et al. Renal insufficiency in treated hypertensive patients. *N Eng J Med* 1989; 320: 684–8.
10. Hall AS. Ace inhibition and target organ protection 1998; Hoechst Marion Roussel. Chapter 7.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329: 1456–62.
12. Viberti GC, Mogenson CE, Groop LC et al. Effects of captopril on progression of clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271: 275–9.
13. Laffel LMB, McGill B, Gans DG et al. The beneficial effect of ACE with captopril on diabetic nephropathy in patients with type I diabetes mellitus. *Am J ed* 1995; 99: 497–504.
14. Ravid M, Lang R, Rachmani R et al. Long-term renoprotective effect of ACE inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286–9.
15. Trevisan R, Tiergo A. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin diabetic patients. *Am J Hypertension* 1995; 8: 876–83.
16. Lebovitz HE, Weigmann TB, Cnaan A et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 45: S150–S155.
17. Penegrer TV, Klag MJ, Feldman HI et al. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993; 269: 1272–7.
18. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E et al. Long-term influence of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1994; 45: 171–3.
19. Martinez M, Moreno A, Aguirre A et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study. *J Hypertension* 201; 19: 319–26.
20. Debusmann ER, Pujadas JO, Labn W et al. Influence of renal function on the pharmacokinetics of ramipril. *Am J Cardiol* 1987; 59: 70D–78D.
21. White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 588–98.
22. Veller W. Treatment of Senile hypertension. The fosinopril in old patients study. *AJH* 1997; 10: 255S–261S.
23. Diercks GF, Janssen WM, van Boven AJ. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol* 2000 Sep 15; 86 (6): 635–8.
24. Costanzi S, Fulignati P, Passalacqua S et al. Nephritic syndrome and ACE inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 706–7.
25. Rodicio JL, Praga M, Alcazar JM. Effects of ACE inhibitors on the progression of renal failure and proteinuria in humans. *J Hypertens* 1989; 7: 543–9.
26. Cansevoort RT, Sluiter WL, Hemmelder MG et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a metaanalysis of clinical trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
27. Ruyple MR, Aranda AP, Diez SJ et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 10: 1871–6.
28. Wei A, Burns GC, Williams BA et al. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2003; 64: 1462–71.
29. Zarnad F, Kessler M, Grunfeld JP, Thuilliez C. FOSInopril in DIALysis Investigators. FOSIDIAL: a randomised placebo controlled trial of the effects of fosinopril on cardiovascular morbidity and mortality in haemodialysis patients. Study design and patients' baseline characteristics. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16: 353–60.
30. Greenbaum R, Zucbelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Jan; 49 (1): 23–31.
31. Goldszter R, Iruine G. Renal function on prolonged obesity. *Kidney Int* 1989; 25: 165–9.
32. Stockholm KH. Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. *Int J Obes* 1980; 4: 57–63.
33. Praga M, Hernandez E, Andres et al. Effects of body weight loss and captopril treatment of proteinuria associated with obesity. *Nephrol* 1995; 70: 35–41.
34. Fogari R, Zoppi R, Rinaldy A et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetes patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1042–9.
35. O'Grady P, Yee KT, Linz R, Mangold B. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 375–81.
36. Huang YH, Wang HT, Zhu Qz et al. Combination therapy with losartan and fosinopril for elderly diabetic nephropathy. *Di Yi Jun Da Xue Bao* 2003; 23: 963–5.

Новое Международное исследование ACTION с нифедипином ГИТС (ОСМО-Адалат®) предоставило доказательства безопасности применения и улучшения исходов заболевания у больных хронической ишемической болезнью сердца

БИОЛ
37

Рус.

181-184

Результаты первого продолжительного изучения роли блокаторов кальциевых каналов (БКК) пролонгированного действия в комплексном лечении больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) исследование ACTION – показали, что, несмотря на то что дополнительное назначение нифедипина ГИТС (Осмо-Адалат®) к базовой терапии не привело к дополнительным преимуществам при оценке первичных конечных точек, оценка вторичных конечных точек, включая все случаи сосудистой патологии, специальные коронарные вмешательства и диагностические процедуры, выявила преимущества дополнительного назначения нифедипина ГИТС.

В большей степени это произошло за счет существенного снижения частоты развития новых случаев сердечной недостаточности и уменьшения необходимости в проведении коронарной ангиографии и операций аортокоронарного шунтирования в группе больных, дополнительно получающих нифедипин ГИТС.

Исследование ACTION началось в 1996 г. на фоне развернутых дискуссий на тему безопасности длительного применения БКК и было первоначально запланировано с целью выяснения данного вопроса. В период с 1996 по 1998 г., в среднем составивший 4,9 года, были включены более 7000 больных в 291 центре 19 стран мира.

В исследовании участвовали больные при условии наличия у них ХИБС, требующей лечения (как в пероральной форме, так и чрескожной), и данных о существующей, но стабильной ишемической болезни сердца – ИБС (наличие инфаркта миокарда – ИМ – в анамнезе, ангиографическое подтверждение ИМ или положительные результаты теста на переносимость физической нагрузки). Фракция выброса левого желудочка должна составлять не менее 40%. Критерием исключения являлось наличие более тяжелых форм ИБС [явно выраженная сердечная недостаточность, тяжелый сердечный приступ в течение последних 3 мес, повышение артериального давления – АД, систолического АД (САД) по крайней мере до 200 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) по крайней мере до 105 мм рт. ст., или одновременное повышение того и другого давления, а также данные, свидетельствующие о поражении почек]. Участниками исследования являлись преимущественно представители белой расы мужского пола, возраст которых составлял от 60 лет и старше (в среднем 63,5 года).

К началу исследования больные получали стандартную терапию нитратами (56% больных принимали нитраты по мере необходимости, 36% получали их ежедневно в поддерживающих дозах), β-блокаторами (80%) и статинами (60%). 20% больных принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а аспирин – 86% пациентов. Общая длительность наблюдения составляла фактически около 40 000 пациентов/лет.

Результаты

Хорошая переносимость и безопасность

Добавление нифедипина ГИТС к основной схеме лечения хорошо переносилось больными. Больные были рандомизированы в группу плацебо или нифедипина ГИТС в начальной дозе последнего 30 мг, с постепенным ее повышением до 60 мг 1 раз в сутки в течение 6 нед при условии отсутствия непереносимости препарата.

На 6-й неделе приема препарата 3366 (88%) больных, получавших нифедипин, достигли полной дозировки. У 4% из них отмечены периферические отеки и у 1% – головная боль.

Нифедипин ГИТС эффективнее снижал АД по сравнению с группой плацебо. В группе нифедипина ГИТС процент больных, у которых АД составляло 140/90 мм рт. ст. и выше, снизился с 52% (на момент их включения в исследование) до 35% за период динамического наблюдения.

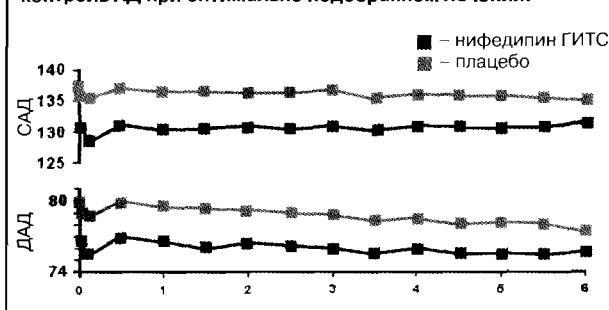
Частота регистрации первичной конечной точки (смерть от всех причин, острый ИМ или инвалидизирующий инсульт) при оценке безопасности препарата оказалась одинаковой в обеих группах.

Снижение частоты впервые выявленной сердечной недостаточности и необходимости в проведении процедур, связанных с сосудистым заболеванием

Частота летальных исходов по любой причине, сердечно-сосудистых эпизодов или процедур, которые являлись вторичными конечными точками оценки, оказалась ниже в группе больных, получавших нифедипин ГИТС, чем в группе больных, которым было назначено плацебо, однако по изолированным показателям частоты сердечно-сосудистых эпизодов эти две группы не различались. Нифедипин ГИТС продлевал период, свободный от приступов и процедур, на 41 день в основном за счет снижения числа больных, которым впервые была проведена коронарная ангиография.

Более выраженный эффект нифедипина ГИТС, выражавшийся в снижении частоты первичных конечных точек по оценке эффективности препарата, отмечался у тех больных, чье АД не контролировалось по сравнению с исходным уровнем (САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст.).

Рис. 1. Нифедипин ГИТС обеспечивает дополнительный контроль АД при оптимально подобранном лечении.



Резюме основных исходов

Первичная конечная точка	→ доказанная безопасность нифедипина ГИТС по сравнению с плацебо → нейтральная эффективность при добавлении нифедипина ГИТС к наилучшей схеме лечения
Первичная конечная точка плюс вмешательства: Коронарная ангиография, Коронарное шунтирование, CABS, РТСА	→ снижение частоты эпизодов на 11% → снижение частоты эпизодов сосудистой патологии на 9%
Отдельные конечные точки	→ дополнительное снижение АД на 6/3 мм рт. ст. → снижение частоты возникновения инсульта на 22%* → снижение частоты возникновения нового приступа сердечной недостаточности на 19% → снижение частоты проведения коронароангиографии на 18% → снижение частоты проведения коронарного шунтирования на 21% → снижение частоты возникновения рефрактерной стенокардии на 14%

* Статистически недостоверно.

Уменьшение симптомов

Снижение частоты коронарных вмешательств и диагностических процедур, связанных с коронарными сосудами, очевидно, связано с уменьшением клинических проявлений стенокардии, тогда как увеличение частоты проведения реваскуляризации периферических сосудов, вероятно, связано с повышением мобильности больных и их активным поиском метода лечения патологии периферических сосудов, которая обычно сопутствует ИБС.

Влияние оптимизации терапии на результаты исследования ACTION

Основная базисная терапия пациентов соответствовала наилучшим стандартам терапии ИБС. В отличие от других исследований стабильной стенокардии (как, например, исследования HOT и EUROPA) в исследовании ACTION большее число больных получали β -блокаторы (80% по сравнению с 60% и менее) и статины (68% по сравнению с 57%), что могло отразиться и на конечных результатах оценки эффективности изучаемого средства.

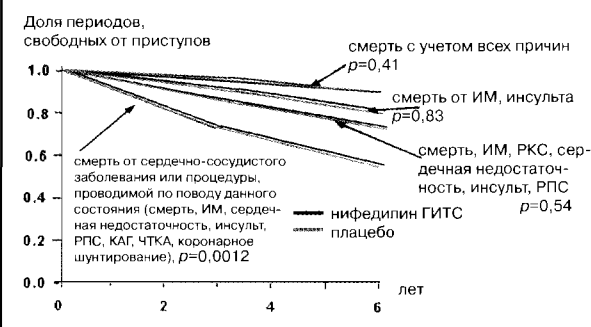
Мы обратились к проф. С.В. Шалаеву, проф. Ю.А. Карпову, проф. С.В. Недогоде, проф. С.Ю. Марцевичу с просьбой прокомментировать данное исследование

Вопрос 1. Оправдали ли Ваши ожидания результаты исследования ACTION, в ходе которого лечение больных ИБС и стабильной стенокардией добавлялся нифедипин ГИТС?

Доктор мед. наук, профессор С.В. Шалаев – зав. кафедрой кардиологии Тюменской государственной медицинской академии, зав. отделением неотложной кардиологии Тюменского кардиологического центра, главный кардиолог Тюмени.

На мой взгляд, самое важное в адекватном восприятии результатов ACTION заключается в том, что нифедипин ГИТС назначался больным в соответствии с совершенно четкими клиническими показаниями – больным с сохраняющимися приступами стенокардии, несмотря на проводимую терапию β -блокаторами (около 80% больных), липидснижающими средствами (около 70%), нитратами (около 40%), ингибиторами АПФ (около 20%), аспирином (86%). При этом около половины всех включенных в исследование больных принимали одновременно 2 антиангинальных средства. И с этих позиций нифедипин ГИТС вполне оправдал «возлагаемые надежды» на улучшение контроля ишемии у больных хронической ИБС: на 18% уменьшилась необходимость в выполнении коронарной ангиографии ($p < 0,0001$), на 21% – выполнения аортокоронарного шунтирования ($p = 0,0021$), имелись тенденции к снижению частоты проведения интракоронарных вмешательств (на 8%), случаев рефрактерной стенокардии (18%). При этом нифедипин ГИТС показал полную безопасность (это положение следует особенно подчеркнуть) при длительном многолетнем лечении больных стенокардией, не оказывая существенного влияния на риск ин-

Рис. 2. Нифедипин ГИТС достоверно увеличивал период, свободный от сердечно-сосудистых эпизодов и процедур. КАГ – коронароангиография; РКС – реваскуляризация коронарных сосудов; РПС – реваскуляризации периферических сосудов; РС – рефрактерная стенокардия, ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ИМ – инфаркт миокарда.



фаркта миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности. Результаты ACTION с нифедипином ГИТС определенно «сделали» более оптимистичной мою точку зрения на позиции дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении хронической ИБС.

Проф. Ю.А. Карпов, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, Москва

Результаты исследования ACTION оставили двойственное ощущение. С точки зрения достижения первичной цели, концепция, лежащая в основе данного исследования, об улучшении прогноза (компоненты первичной точки) у больных стабильной стенокардией с помощью нифедипина ГИТС не подтвердилась. По формальным критериям – это неуспех. Однако, с другой стороны, полученные результаты, особенно снижение рисков развития ряда осложнений ИБС и необходимости применения методов инвазивного лечения, крайне важны для понимания места антагонистов кальция в современном лечении этих больных, а также очередного признания безопасности этого класса препаратов. За прошедшие годы антагонисты кальция значительно упрочили свои позиции в современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты таких исследований, как INSIGHT, VALUE, ENCORE I, ACTION и др., демонстрируют огромный профилактический потенциал антагонистов кальция.

Проф. С.В. Недогода, кафедра терапии и семейной медицины ФУВ ВолГМУ

Оправдали ожидания результаты исследования по влиянию на хроническую сердечную недостаточность. Успешное лечение ИБС является профилактикой декомпенсации сердечной недостаточности. С этой точки зрения применение нифедипина ГИТС в достаточно большой дозировке 60 мг при ИБС снизило частоту сердечной недостаточности на 29% и, что не менее важно, не увеличило

частоту развития новых случаев сердечной недостаточности. Это, несомненно, обнадеживающий результат, который опровергает результаты исследования INSIGHT и ALL-HAT, что антагонисты кальция пролонгированного действия способствуют развитию сердечной недостаточности. Однако остается сожалеть о том, что не получены статистически достоверные положительные результаты на снижение частоты возникновения инсульта и на конечные точки. Не оправдало надежд и то, что применение нифедипина ГИТС не уменьшило риск развития инфаркта миокарда. Известно, что даже при относительно благоприятном течении стабильной формы ИБС инфаркт миокарда развивается в среднем у 2%, а сердечно-сосудистая смертность также около 2%. Таким образом, как β -блокаторы, так и антагонисты кальция в основном ослабляют симптомы ИБС и не являются препаратами, которые можно рекомендовать с профилактической целью при ИБС с гипертензией.

Проф. С.Ю.Марцевич, ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Откровенно говоря, результат получился несколько слабее, чем можно было предполагать. Поскольку в исследование ACTION было включено достаточно много больных с повышенным артериальным давлением (АД) (у 52% больных АД было выше 140/90 мм рт.ст., среднее систолическое АД до назначения нифедипина составляло 137 мм рт.ст.), можно было ожидать, что добавление к основной терапии нифедипина будет способствовать снижению АД и соответственно приведет к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений (повышение риска таких осложнений начинается при превышении цифр 115/75 мм рт.ст. [1]). АД под влиянием нифедипина действительно снизилось, однако это не привело к ожидаемому уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений. Причину этого назвать трудно, нельзя исключить, что препарат по-разному действовал у разных категорий больных: в некоторых случаях он мог увеличивать риск осложнений, в других — уменьшать. Ситуацию может прояснить анализ результатов по подгруппам.

Вопрос 2. Какие аспекты исследования ACTION имеют наибольшее значение для клинической практики?

Проф. С.В.Шалаев

Безусловно, любое крупномасштабное исследование представляет огромный практический интерес. ACTION в этом плане не исключение. С моей точки зрения, наиболее важными для практики являются следующие данные, полученные при анализе этого исследования, которые убедительно подтвердили необходимость более тщательного контроля уровня АД у больных ИБС. Именно среди больных стенокардией, имевших исходно уровень АД 140/90 мм рт.ст. и выше, нифедипин ГИТС за счет улучшения контроля АД снизил на 13% риск смерти от всех причин, инфаркта миокарда, рефрактерной стенокардии, развития сердечной недостаточности, реваскуляризации периферических сосудов (первичный комбинированный критерий эффективности лечения). При этом различия между группами больных, получавших нифедипин ГИТС и плацебо, были статистически значимыми ($p=0,015$). Улучшение контроля сопутствующей артериальной гипертензии у больных ИБС привело к снижению риска мозговых инсультов (на 22%). За счет противоншемического и антигипертензивного эффектов нифедипина ГИТС существенно снизился риск новых случаев сердечной недостаточности (на 29%, $p=0,015$).

Проф. Ю.А.Карпов

Наибольшее значение для клинической практики имеет впервые выявленное значительное уменьшение риска развития новых случаев сердечной недостаточности на 29% на фоне нифедипина ГИТС у больных стабильной стенокардией. Данный результат важен в первую очередь

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

Lancet 2004; Sep 4; 364(9437): 849-57



Управление кардиоваскулярным риском



Bayer HealthCare

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

из-за отмеченного в ряде работ увеличения частоты развития этого осложнения при лечении антагонистами кальция.

Проведенный после завершения исследования анализ показал, что особенно благоприятные эффекты нифедипина ГИТС наблюдались среди 3977 больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией – АГ (АД, равное или выше 140/90 мм рт.ст. при включении в исследование). У этой группы больных стабильной стенокардией на фоне оптимального лечения было достоверное на 13% снижение риска развития первичной конечной точки (основных сердечно-сосудистых событий) с помощью пролонгированной формы нифедипина ГИТС.

Получены клинические доказательства благоприятного влияния антагонистов кальция на течение и прогноз не только больных АГ с дополнительными факторами риска, но и в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия), что вне всякого сомнения окажет заметное влияние на формирование новой стратегии в лечении сердечно-сосудистой патологии.

Проф. С.В.Недогода

Для клинической практики имеет значение, что в данном исследовании впервые приводятся цифры АД, наиболее благоприятные для стабильного течения ИБС, показано, что чрезмерное снижение АД может иметь отрицательное действие на диастолическую перфузию. Это важно для выбора лечения у больных ИБС с гипертензией. Не менее важным для практической медицины является доказательство безопасности назначения 60 мг/сут нифедипина ГИТС и его можно назначать больным наряду с β -блокаторами для уменьшения симптомов ИБС и снижения риска реваскуляризирующих операций.

Проф. С.Ю.Марцевич

Исследование ACTION еще раз косвенно подтвердило, что нифедипин (в данном исследовании нифедипин ГИТС) является надежным антиангинальным препаратом (прямого определения антиангинального эффекта в исследовании не было), об этом можно судить по уменьшению потребности в проведении коронароангиографии. Поэтому нифедипин у больных со стабильным течением ИБС следует рассматривать именно как антиангинальный препарат и назначать его по соответствующим показаниям в дополнение к терапии β -адреноблокаторами.

Вопрос 3. Имеются ли какие-либо аспекты в результатах данного исследования, которые определенным образом влияют на снижение частоты госпитализаций и других затрат, связанных с ИБС?

Проф. С.В.Шалаев

В этом отношении результаты, полученные в ходе ACTION, пожалуй, даже более актуальны именно для нашей страны. При применении нифедипина ГИТС произошло существенное снижение в необходимости выполнения дорогостоящих диагностических (коронарная ангиография) и лечебных (аортокоронарное шунтирование) инвазивных вмешательств. Предупрежденные случаи сердечной недостаточности, мозговых инсультов, безусловно, снизили и потенциальные расходы на лечение этих

серьезных и затратных для здравоохранения осложнений.

Проф. Ю.А.Карнов

У больных, получавших нифедипин ГИТС, значительно реже возникала необходимость в проведении ангиографического обследования и операций по реваскуляризации миокарда. Это способствует снижению частоты ухудшения состояния, случаев рсфрактерной стенокардии, необходимости срочных госпитализаций и, соответственно, уменьшает затраты на лечение. Эти данные очень важны для нашей страны, где сейчас нет экономических возможностей более широкого использования хирургических и инвазивных методов восстановления коронарного кровотока.

Проф. С.В.Недогода

Данные этого исследования позволяют существенно расширить круг больных, которые получают реальные выгоды от лечения нифедипина ГИТС при стабильной стенокардии.

В России ИБС является одной из самых частых причин обращения взрослых в медицинские учреждения по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В 2000 г. количество пациентов, обратившихся к врачу по поводу стенокардии, составило 2,12 млн человек. Вследствие большой распространенности этого заболевания и высокой смертности при ИБС (50% от общей смертности при ССЗ) общество несет огромные потери.

Экономическая проблема в России общеизвестна, кроме того, любое инвазивное вмешательство на коронарных сосудах и реваскуляризирующие операции ассоциируются с риском осложнений, поэтому статистически достоверное снижение частоты проведения этих вмешательств при приеме нифедипина ГИТС (на 18% снижение частоты проведения коронароангиографии и на 21% – частоты аортокоронарного шунтирования) становится с фармакоэкономических позиций выгодно государству и пациенту.

Проф. С.Ю.Марцевич

Хорошо известно, что практические врачи далеко не всегда используют полностью весь арсенал лекарственных препаратов у больных с хронически протекающей ИБС. В частности, они далеко не всегда добиваются полноценного антиангинального эффекта и нередко рекомендуют больному проведение процедур реваскуляризации миокарда (коронарной ангиопластики или операции аортокоронарного шунтирования), так и не испытав всех возможностей медикаментозной терапии. Назначение эффективных антиангинальных препаратов (в частности, ОСМО-Адалат) способно существенно улучшить состояние больных и исключить или отсрочить необходимость инвазивных вмешательств. Эта проблема особенно актуальна в России, где доступность процедур реваскуляризации миокарда крайне низка.

Литература

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:61903–13.

Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в РФ

От имени аналитической группы исследования ПИФАГОР:

Ю.Б.Белоусов, Е.В.Шляхто, М.В.Леонова, Д.Ю.Белоусов, А.В.Быков, А.С.Бекетов

В настоящее время сформулированы международные и пересматриваются отечественные рекомендации по лечению больных артериальной гипертонией (АГ) [1]. Однако имеется существенная дистанция между научными фактами и реальной клинической практикой лечения пациентов с АГ. Для обеспечения эффективного внедрения современных принципов терапии АГ в 2002 г. во всех федеральных округах России было организовано фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР. I фаза исследования включала проведение систематизированного опроса врачей с целью выявления их приверженности выполнять современные рекомендации [2]. Проведенный фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивных препаратов, основанный на опросе врачей разных регионов России, показал хороший уровень их подготовленности. Врачи отходят от изолированного лечения АГ и внедряют в медицинскую практику общую оценку риска развития сердечно-сосудистых осложнений при выборе терапии. Специалисты полагают, что такой общий подход повысит качество и эффективность лечения больных. Однако, несмотря на рекомендации [3–5] о необходимости использования диуретиков и β-адреноблокаторов в качестве средств первого ряда терапии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) используются врачами гораздо чаще. Причем удельная доля ИАПФ по приверженности врачей в центре России выше, чем на востоке страны. Современной тенденцией, выявленной в результате опроса врачей, является высокая частота применения комбинированной терапии в лечении больных АГ. Но преимущества этого подхода могут быть сведены на нет ухудшением комплаентности такого лечения больными. Для улучшения комплаентности лишь небольшая часть врачей использует фиксированные комбинации. Медицинское сообщество готово принять новые комбинации хорошо изученных препаратов; некоторые специалисты приветствовали бы появление препаратов, содержащих три лекарственных вещества (например, диуретик, β-адреноблокатор и статин), но такие лекарства в настоящее время в РФ не исследуются.

II фаза исследования ПИФАГОР включала проведение систематизированного опроса пациентов с АГ. Целью такого опроса являлось изучение фармакоэпидемиологии гипотензивных препаратов (ГП), а также оценка приверженности больных к лечению АГ, их понимания необходимости постоянного лечения, выполнения всех рекомендаций врача, степени контроля (самоконтроля) за уровнем артериального давления (АД), удовлетворенности лечением.

Опрос пациентов представляет собой не менее важное звено, чем опрос врачей, в достижении стратегических задач в лечении АГ. Выявленные в исследовании недостатки могут быть исправлены с помощью различных образовательных программ.

Инициаторы исследования: Российское общество клинических исследователей, Российский государственный медицинский университет, НИИ кардиологии им. акад. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова.

Цель исследования: изучить приверженность больных АГ лечению в различных регионах России.

Метод исследования: опрос больных АГ с помощью специальной анкеты. Анкеты для пациента выдавались и собирались врачом.

Объект исследования: пациенты с АГ, обратившиеся к врачам-терапевтам, кардиологам поликлиник, диагностических и консультативных центров, диспансеров, стационаров, НИИ, военных госпиталей и других медицинских учреждений. Пациенты принимали участие в анкетировании добровольно и анонимно. Анкеты заполнялись и возвращались с июня по ноябрь 2003 г.

Объем исследования: опрошены 3798 больных АГ, которые проживали в 85 городах и населенных пунктах России.

Характеристика опрошенных больных

Получили анкету у кардиолога 57,4% больных, у терапевта – 34,3%, у специалистов другого профиля – 8,3%; 53% пациентов заполняли анкету, находясь в стационаре, 28% – в поликлинике.

Средний возраст больных составил 57,1 года; мужчин – 36,8%, женщин – 54,9%, 8,3% не указали свой пол (табл. 1).

По уровню образования больные распределились примерно одинаково: 1/3 имели среднее, 1/3 среднее специальное и 1/3 высшее образование.

До 92% опрошенных больных знали о заболевании АГ ранее; у 7,5% диагноз был поставлен впервые. Анализ длительности АГ показал, что 42,4% больных имеют многолетний стаж заболевания (рис. 1).

При опросе 77% пациентов с АГ знают о наличии у них факторов риска и других сопутствующих состояний; причем 57% больных имеют более одного фактора риска. Наиболее частыми факторами риска были ожирение и гиперхолестеринемия (табл. 1, 2). Среди пациентов 41,3% мужчин и 44% женщин, страдающих АГ, имеют избыточную массу тела, преимущественно I степени ожирения (см. табл. 2).

Наиболее частыми осложнениями АГ у опрошенных больных были почечная недостаточность, гипертонические кризы, разные формы ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечная недостаточность.

Результаты

Главное место в анкете занимали вопросы, характеризующие характер гипотензивной терапии и комплаентность больных АГ. Из опрошенных больных 93,6% прини-

Рис. 1. Распределение больных АГ по длительности заболевания.

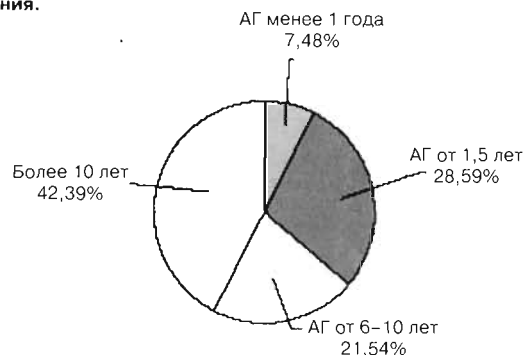


Рис. 2. Общая структура гипотензивных препаратов, принимаемых пациентами с АГ.



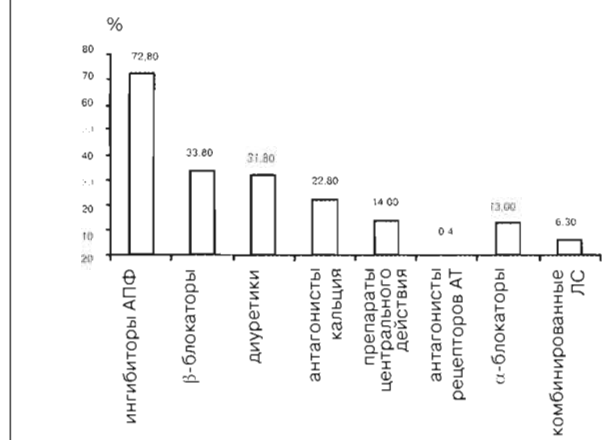
мали гипотензивные препараты (ГП), но лишь 62,1% из них проводят постоянную длительную гипотензивную терапию. Так, 31,5% больных принимают ГП только по потребности – при плохом самочувствии и повышении уровня АД. Вместе с тем 91,2% опрошенных больных в течение последнего месяца принимали ГП.

Большинство больных (89%) проводят гипотензивную терапию по рекомендации врача, лишь 10% самостоятельно принимают решение о своем лечении.

Из 3554 лечатся больных используют для лечения 6470 различных ГП, т.е. 82% из них принимают более 1 препарата и среднее количество ГП составляет 1,72 на 1 больного.

Анализ доли различных классов ГП в общей структуре и частоты их применения показал, что основу лечения больных с АГ составляют ингибиторы АПФ – 40 и 72,6% соответственно (рис. 2, 3). Другие 3 класса ГП – β-адреноблокаторы, диуретики и антагонисты кальция – используются в 2 раза реже: доля в общей структуре каждого из них не более 18%, а частота применения не превышает 34%. Препараты центрального механизма действия (удельный вес 7,7%) используют 14% больных (см. рис. 3). Фиксированные комбинации ГП используют 6,3% больных. Антагонисты рецепторов АТФ и β-адреноблокаторы (удельный вес менее 0,3%) применяют менее 1% больных.

Рис. 3. Частота применения различных классов ГП пациентами с АГ.



Наиболее часто используются 10 ГП; их удельная доля в общем количестве ГП составляет 56% (табл. 3). В этот список вошли 2 "устаревших" ГП – адельфан-эзидрекс и клофелин, которые используют около 12% опрошенных больных.

Класс ИАПФ, по данным опроса больных, представлен 10 препаратами, среди них 66% приходится на эналаприл в виде 11 торговых наименований [из них 38% оставляет энап (фирма "КРКА"), 33% – эналаприл]. Второе место среди ИАПФ, которые используют больные для лечения, занимают лизиноприл и каптоприл (их доли составляют 8,6 и 8,2% соответственно); доля периндоприла и фозиноприла менее 4%. Остальные препараты из класса ИАПФ используются больными редко. Доля фиксированных комбинаций, содержащих ИАПФ, составила 4,6% (рис. 4).

Класс β-адреноблокаторов, по данным опроса больных, представлен 8 международными непатентованными названиями (МНН) препаратов, среди которых доминируют два: атенолол – его доля 38% и метопролол – его доля 28% (рис. 5). Атенлол представлен двумя торговыми наименованиями, среди которых 97% составляет атенолол. Метопролол представлен пятью торговыми наименованиями, из них 66% приходится на эгилон (фирмы "Эгис"). В 2 раза реже больные принимают бисопролол и пропранолол (их доли 11,9 и 11,2% соответственно). Дру-

Таблица 1. Уточненные данные ИМТ

Показатель	Мужчины (n=1328)		Женщины (n=1979)		Пол не указан (n=298)		Всего (n=3605)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ниже нормы (<18,5 кг/м ²)	56	4,22	158	7,98	17	5,70	231	6,41
Норма (от 18,5 до 25 кг/м ²)	722	54,37	952	48,11	160	53,69	1834	50,87
I степень ожирения (от 25 до 29 кг/м ²)	443	33,36	636	32,14	91	30,54	1170	32,45
II степень ожирения (от 30 до 34 кг/м ²)	83	6,25	170	8,59	21	7,05	274	7,60
III степень ожирения (от 35 до 39 кг/м ²)	11	0,83	45	2,27	5	1,68	61	1,69
IV степень ожирения – морбидное (>40 кг/м ²)	13	0,98	18	0,91	4	1,34	35	0,97
Среднее значение массы тела, кг	81,07	81,05	81,53	81,05				
Среднее значение роста, см	164,06	163,95	165,41	163,95				
Средний возраст, лет	57,15	57,05	57,05	57,05				

Примечание. ИМТ – индекс массы тела (рассчитывался только у больных, указавших в анкете рост и массу тела, другие данные пропущены).

Таблица 2. Информированность больных АГ о наличии факторов риска и осложнений АГ

Факторы риска	Осложнения АГ
Ожирение – 55,3% (по уточненным данным – 42,71% по ИМТ, см. табл. 1)	Почечная недостаточность – 36%
Повышенный холестерин – 35,9%	Гипертонический криз – 30,9%
Сахарный диабет – 14%	Стенокардия – 23%
Другие заболевания – 9,4%	Сердечная недостаточность – 14,5%
Подагра – 4,6%	Инфаркт миокарда – 10,2%
Не знают – 22%	Инсульт – 4,6%
	Кровоизлияние в сетчатку – 4%
	Другие – 3,7%
	Не знают – 5,4%

Рис. 4 Структура препаратов класса ИАПФ, принимаемых пациентами с АГ.

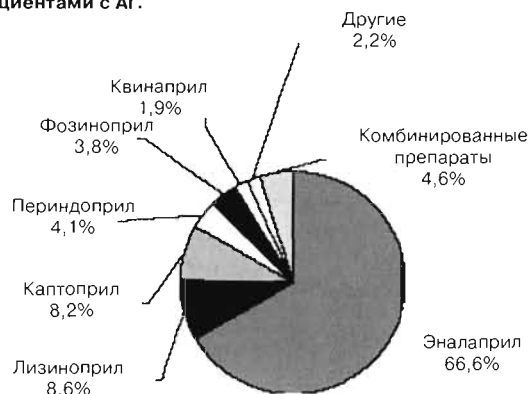
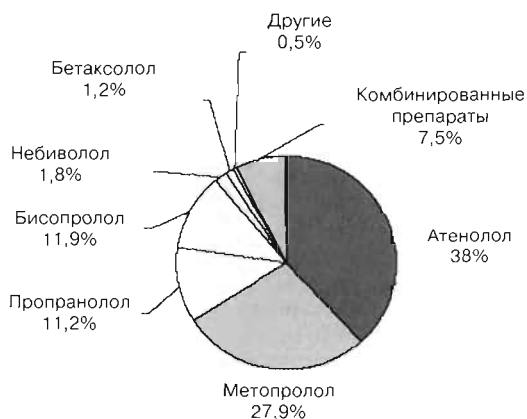


Рис. 5 Структура препаратов класса β -адреноблокаторов, принимаемых пациентами с АГ.



гие β -адреноблокаторы (небиволол, бетаксолол, соталол, талинолол) используются редко (их доля не более 2%). Фиксированные комбинации β -адреноблокаторов представляют 7,5%.

Класс диуретиков. по данным опроса больных, представлен 6 МНН препаратов, при этом два препарата – индапамид и гипотиазид – составляют 87% (рис. 6). Больные используют три торговых названия индапамида, среди которых 50% составляет генерик индап ("Про. Мед.", Чехия) и 36% – оригинальный препарат "Арифон" (компания "Сервье"). В класс диуретических средств, используемых пациентами с АГ, попали такие препараты, как фуросемид, верошпирон, триампур и диакарб, которые не относятся к рекомендуемым для лечения АГ, но могут быть оправданы наличием у больных сопутствующей сердечной недостаточности. Так, 14,5% опрошенных пациентов с АГ указали на имеющуюся у них сердечную недостаточность (см. табл. 1).

Класс антагонистов кальция, по данным опроса больных, представлен 5 МНН препаратов, при этом подавляющее большинство (около 77%) составляет 1 поколение – нифедипин $\Rightarrow$ верапамил $\Rightarrow$ дилтиазем и меньшинство (около 10%) – их ретардные лекарственные формы (рис. 7). Доля пролонгированных антагонистов кальция, относящихся к III поколению, невелика – 12,72%. Больные используют для лечения 4 торговых наименования амлодипина. Таким образом, суммарная доля всех длительно действующих антагонистов кальция достигает только 22,5%, а большая часть относится к препаратам короткого действия, которые не рекомендуются использовать для длительной терапии АГ, а отдаленная безопасность их не доказана.

К классу препаратов центрального механизма действия, используемых пациентами с АГ, относятся "устаревшие" лекарства (клофелин, долегит, адельфан-эзидрек, кристепин, трирезид К) и агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин), удельная до-

Рис. 6 Структура препаратов класса диуретиков, применяемых пациентами с АГ.



Рис. 7 Структура препаратов класса антагонистов кальция, принимаемых пациентами с АГ.

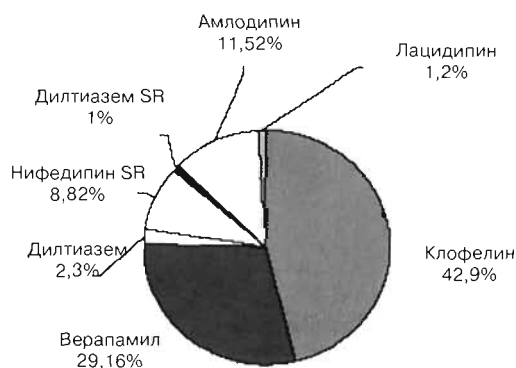


Рис. 8 Структура препаратов центрального механизма действия, принимаемых пациентами с АГ.

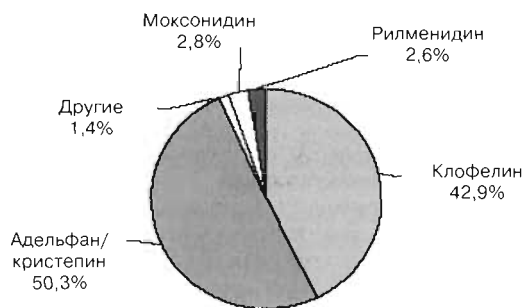


Рис. 9 Эффективность лечения АГ.

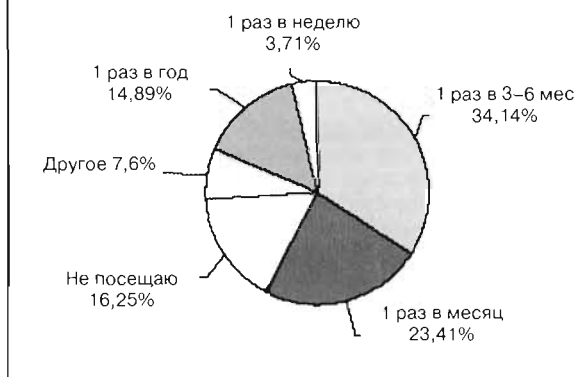


ля которых, однако, составляет только 5% (рис. 8). К сожалению, 12% больных АГ продолжают применять "устаревшие" препараты, в категории которых доминируют клофелин и адельфан-эзидрек. По данным настоящего опроса, эти два препарата вошли в десятку наиболее используемых ПП (см. табл. 3).

Таблица 3. Характеристика 10 наиболее часто применяющихся ГП

Препарат	% от общего количества принимаемых ГП
Энап	17,90
Эналаприл	15,67
Атенолол	12,59
Гипотиазид	12,14
Индап	6,79
Энам	6,42
Эгилек	6,35
Адельфан-эзидрекс	5,92
Диротон	5,79
Клофелин	5,63

Рис. 10. Частота обращения больных АГ к врачу.



Оценку эффективности гипотензивной терапии проводили по уровню АД. На момент заполнения анкеты средний уровень АД у больных достиг 141,7/87,4 мм рт. ст., но у 57,7% больных уровень АД превышал рекомендуемое целевое значение (<140/90 мм рт. ст.). Самооценка больными эффективности проводимого лечения показала, что 67,15% из них считают лечение эффективным, 26,2% – малоэффективным и 2,67% – неэффективным (рис. 9). Значит, треть пациентов требуют повышенного внимания врачей для выяснения причин неэффективного лечения и коррекции гипотензивной терапии. В целом 88,2% больных удовлетворены оказываемой помощью по лечению АГ.

Как часто больные с АГ обращаются за помощью к врачам в реальной практике

Данный вопрос изучался в анкетах пациентов и оказалось, что 27% ежемесячно посещают врача, 34% – только 1 раз в 3–6 мес, а 31% – крайне редко обращается к врачу (рис. 10), что не способствует проведению эффективной гипотензивной терапии.

Нами анализировалась не только частота обращения пациентов с АГ к врачу, но также цель посещения. Так, 42% больных обращаются к врачу по поводу лечения, 43,4% – для проведения обследования, включая измерение АД (рис. 11).

В 97% случаев пациенты получают рекомендации по лечению, включая рекомендации по режиму дозирования и особенностям приема ГП, о возможных нежелательных эффектах, тактике применения ГП при высоком уровне АД (рис. 12).

Не менее важным для достижения эффективности лечения АГ является умение больных проводить самоконтроль уровня АД. Около 40% больных проводят самостоятельное измерение АД, и еще 33% привлекают к измерению АД других лиц; однако 12% больных вообще не измеряют у себя АД (рис. 13).

Неблагоприятные явления ГП. В анкете фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР II нашли отображение вопросы безопасности ГП. Большинство пациентов хорошо переносят ГП, 75,5% больных не испытывают неблагоприятных явлений при лечении АГ, однако 21,6% пациентов указали на конкретные и беспокоящие их побочные лекарственные явления, которые они связы-

Рис. 11. Причины обращения пациентов с АГ к врачу.

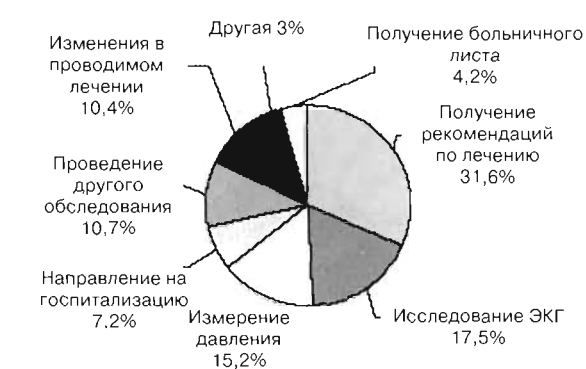
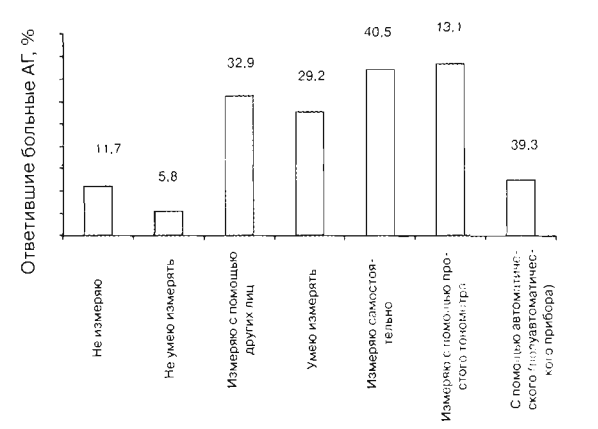


Рис. 12. Характер рекомендаций врача по лечению.



Рис. 13. Умение проводить самоконтроль АД.



вали с приемом гипотензивных препаратов.

Неблагоприятные эффекты встречаются чаще у пациентов, болеющих АГ длительно – 6–10 лет. Большинство неблагоприятных реакций (70%) развивается у пациентов, принимающих лекарства по потребности (при повышении АД или плохом самочувствии).

При появлении неблагоприятных эффектов больные чаще обращаются к врачу. Так, из всей популяции ПИФАГОР II хотя бы 1 раз в неделю обращались 3,71% пациентов, а с побочными эффектами – 5%; 1 раз в месяц – 23,41 и 32% соответственно (см. рис. 10).

При политерапии вероятность развития неблагоприятных реакций имеет выраженную экспоненциальную тенденцию к увеличению. Так, у 21% пациентов развивается хотя бы один побочный эффект при приеме одновременно двух ГП, у 27% – трех ГП, 38% – четырех, 42% – пяти и 49% – шести препаратов.

Больные описали 63 типичных побочных эффекта. Все неблагоприятные побочные реакции, указанные пациентами, относились к реакциям типа А – неблагоприятные эффекты, связанные с действием самого препарата (несе-

Таблица 4. Частота встречаемости неблагоприятных лекарственных явлений гипотензивной терапии

Неблагоприятные побочные явления	Частота встречаемости, %
Со стороны центральной и периферической нервной системы	18,1
Со стороны пищеварительной системы	4,9
Со стороны сердечно-сосудистой системы	4,6
Со стороны дыхательной системы	2,9
Дерматологические реакции	0,8
Со стороны органов чувств	0,6
Аллергические реакции	0,5
Прочие	0,4
Со стороны костно-мышечной системы	0,2
Со стороны мочевыделительной системы	0,2
Со стороны эндокринной системы	0,1

резным, дозозависимым, часто возникающим во время приема лекарственного средства и предсказуемым). Все они были выявлены в клинических дорегистрационных испытаниях и описаны во вкладышах в упаковку. Чаще всего неблагоприятные эффекты встречались со стороны центральной и периферической нервной системы (табл. 4).

Так, со стороны центральной и периферической нервной системы больные чаще отмечали *головные боли* (вероятность появления 7%), *головокружение* (4,6%) и *слабость* (3,3%); пищеварительной – *тошноту* (2,1%) и *сухость во рту* (1,1%); сердечно-сосудистой – *боль в области сердца* (0,16%), *сердцебиение* (0,08%), *артериальную гипотонию* (0,07%) и *приливы* (0,05%); дыхательной – *сухой кашель* (2%) и *одышку* (0,6%). Из дерматологических реакций больные чаще указывали на *кожный зуд* (0,29%) и *усиление потоотделения* (0,29%); со стороны органов чувств – *нарушение зрения* (0,55%). Аллергические реакции встречались редко – в 0,47% случаев.

Стоимостные характеристики терапии АГ. Представляют интерес вопросы обеспеченности больных ГП и их экономические возможности, что нашло отражение в анкетах.

Самостоятельно покупают ГП за полную стоимость 75% больных, и еще для 6% ГП получают их родственники (рис. 14). В реальной практике бесплатно/со скидкой лекарства получают только 15% пациентов с АГ.

На вопрос о количестве ежемесячных расходов на приобретение ГП 73% больных назвали сумму до 500 руб., при этом 38,92% тратят от 200 до 500 руб. Свыше 500 руб. могут позволить себе 17,69% больных. Лишь 4,53% опрошенных пациентов могут израсходовать на свое лечение более 1000 руб. в месяц (рис. 15).

В исследовании ПИФАГОР II были рассчитаны стоимостные показатели лекарственной терапии АГ в РФ при 100% комплаентности к лечению. Для этого использовались оптовые цены препаратов одной из самой крупной дистрибьюторской фирмы "ЦВ Протек" на 27.02.2004 г. (курс 29,08 руб./\$ США) [6], которые не учитывали всех торговых наценок аптечной сети и посредников. Так, по оценкам специалистов, средняя розничная наценка по России составляет 30% [7]. При отсутствии данных по дозам и количеству приемов сведения пропускались. Если в опросниках больные указывали количество приемов в день, то в качестве расчетных брались *наименьшие дозы и цены*. За базовую стоимость препаратов, указанных больными из МНН, выбирались предложения наиболее *недорогих генериковых компаний*.

Авторы отчета подчеркивают, что полученные результаты занижены и служат лишь полезной ориентировкой в вопросах затрат пациентов на гипотензивные препараты.

Популяция больных, охваченных фармакоэпидемиологическим исследованием ПИФАГОР II (3798 человек), потратила (при 100% комплаентности) в оптовых ценах "ЦВ Протек" в год на терапию АГ в среднем более 243,7 тыс. \$ США, а на одного пациента в среднем 64,18\$ США или 1866 руб. в год (около 155 руб. в месяц). Однако следует

Рис. 14. Пути приобретения ГП пациентами с АГ.

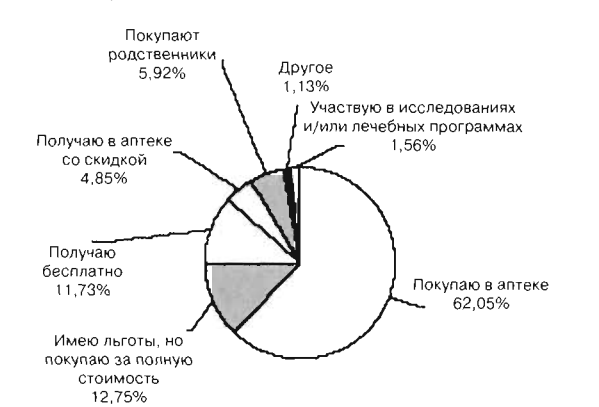
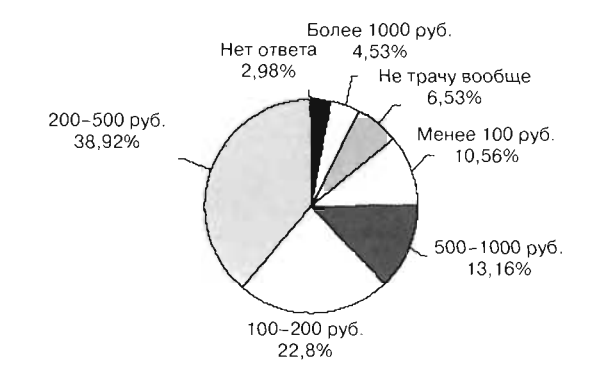


Рис. 15. Характеристика ежемесячных расходов на приобретение ГП.



сделать поправку на комплаентность. Как уже было сказано, лишь 62% больных АГ в РФ проводят постоянную и длительную гипотензивную терапию. Соответственно на одного больного приходится в оптовых ценах в среднем около 39,8\$ США, или 1150 руб. в год (около 96 руб. в мес). Эти данные согласуются с характеристикой ежемесячных расходов больных на приобретение ГП (см. рис. 15).

Наибольшие затраты приходится на ИАПФ – 51%. Другие классы препаратов (диуретики, антагонисты кальция и β-адреноблокаторы) практически равномерно распределены по затратным показателям. На их долю пришлось около 42% (табл. 5).

Лидеры фармацевтического рынка препаратов для лечения АГ – ИАПФ. В денежном эквиваленте эналаприл занимает доминирующее положение (около 56% затрат больных АГ на лекарства). Энап (фирма "КРКА") – "фаворит" ГП в исследовании ПИФАГОР.

Другие ИАПФ (лизиноприл ⇒ каптоприл ⇒ периндоприл ⇒ фозиноприл ⇒ квинаприл ⇒ моэксиприл ⇒ спираприл ⇒ трандолаприл) "берут из кармана" потребителя не более 30% имеющихся у больных материальных средств (рис. 16).

Второй по объему продаж ИАПФ – генериковый лизиноприл – диротон (фирма "Тедесон Рихтер"), огромные маркетинговые усилия позволили широко внедрить его в РФ.

При анализе минимизации годовых затрат (cost/minimization analysis/CMA) на терапию АГ ИАПФ картина получилась следующая. Самые дешевые ИАПФ, распределенные по МНН, – это генерики эналаприла. Далее по возрастанию стоимости следуют каптоприл ⇒ лизиноприл ⇒ фозиноприл ⇒ моэксиприл ⇒ квинаприл ⇒ периндоприл ⇒ спираприл ⇒ трандолаприл. При анализе торговых наименований ситуация выстроилась следующим образом: Эналаприл ⇒ Инворил ⇒ Каптоприл ⇒ Энап ⇒ Берлиприл ⇒ Энап ⇒ Эднит ⇒ Лизорил ⇒ Диротон ⇒ Капотен ⇒ Моноприл ⇒ Ренитек ⇒ Моэкс ⇒ Аккуниро ⇒ Престариум ⇒ Квадроприл ⇒ Гиптен.

Однако, по данным исследования ПИФАГОР, большинство пациентов с АГ (73%) могут себе позволить на лече-

Таблица 5. Классы препаратов и затраты на них в год больными, участвующими в исследовании ПИФАГОР II

Класс препаратов	Стоимость в год, \$ США	Доля, %
Ингибиторы АПФ	124 238	50,97
Диуретики	35 489	14,56
Антагонисты кальция	34 580	14,19
β-Адреноблокаторы	31 668	12,99
Препараты с центральным механизмом действия	10 319	4,23
Комбинированные препараты	5 414	2,22
Блокаторы рецепторов ATII	1 371	0,56
α-Адреноблокаторы	663	0,27
Итого...	\$243 742	

Рис. 16. Ингибиторы АПФ. Денежное выражение в год.



ние АГ в месяц не более 500 руб. В эту ценовую нишу попадают лишь некоторые препараты из класса ИАПФ:

- *эналаприл* – эналаприл (много производителей), инворил ("Ранбакси Лабораториес"), энам ("Др. Редди'с Лабораториес"), берлиприл ("Берлин-Хеми"), энап ("КРКА"), эднит ("Гедеон Рихтер");
- *каптоприл* – каптоприл (много производителей), капотен ("Бристоль-Майерс Сквибб"/"Акрихин");
- *лизиноприл* – лизорил ("Ипка Лабораториес") и диэртон ("Гедеон Рихтер").

Диуретики занимают второе место в затратах на терапию АГ (см. табл. 5). Класс диуретиков представлен 7 препаратами. Индапамид стал лидером по объему продаж диуретиков – более 62% объема от всех диуретических средств для лечения АГ, "потеснив" с рынка другие диуретики – гипотиазид, верошпирон, фуросемид и т.д. (рис. 17). Наиболее большой объем продаж приходится на арифон ("Сервье").

При СМА-анализе терапии АГ диуретиками картина распределилась следующим образом. Диуретики, распределенные по МНН, – *фуросемид*, далее следуют *ацетазоламид* ⇒ *гидрохлортиазид/триамтерен* ⇒ *спиронолактон* ⇒ *индапамид* ⇒ *гипотиазид* ⇒ *верошпирон*. При анализе торговых наименований ситуация повернулась в другую сторону: *Фуросемид* ⇒ *Лазикс* ⇒ *Диакارب* ⇒ *Триампур-композиум* ⇒ *Альдактон* ⇒ *Индапамид* ⇒ *Индап* ⇒ *Гипотиазид* ⇒ *Верошпирон* ⇒ *Арифон*.

Однако большинство пациентов АГ могут себе позволить лишь следующие диуретики:

- индапамид (много производителей);
- индал ("Про.Мед.", Чехия);
- гипотиазид,
- а также фуросемид, лазикс, альдактон, диакарб, триампур-композиум и верошпирон, которые не относятся к рекомендуемым для лечения АГ, но могут быть косвенно оправданы наличием у больных сопутствующей сердечной недостаточности.

Антагонисты кальция занимают третье место в затратах на терапию АГ (см. табл. 5). Рынок антагонистов кальция по МНН представлен 6 препаратами (рис. 18). Благодаря усилиям сотрудников компании "Пфайзер" наибольшие затраты приходится на амлодипин – около

Рис. 17. Диуретики. Денежное выражение в год.

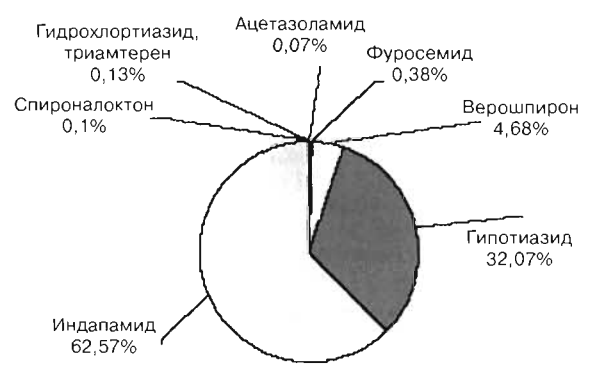


Рис. 18. Антагонисты кальция. Денежное выражение в год.



45,22% – *норваск* ("Пфайзер") и *нормодипин* ("Гедеон Рихтер").

При СМА-анализе по МНН на терапию АГ антагонистами кальция получилась следующая картина: *нифедипин* ⇒ *верапамил* ⇒ *дилтиазем* ⇒ *фелодипин* ⇒ *амлодипин* ⇒ *лацидипин*. При анализе торговых наименований ситуация следующая: *Нифедипин* ⇒ *Никардия* ⇒ *Верапамил* ⇒ *Кордафен* ⇒ *Кордафлекс* ⇒ *Коринфар* ⇒ *Финоптин* ⇒ *Дилтиазем* ⇒ *Кордипин* ⇒ *Нифекард* ⇒ *Амловас* ⇒ *Изоптин* ⇒ *Калчек* ⇒ *Нормодипин* ⇒ *Адалат* ⇒ *Плендил* ⇒ *Лаципил* ⇒ *Алтиазем РР* ⇒ *Норваск*.

Однако большинство пациентов с АГ (73%) могут себе позволить лишь антагонисты кальция из группы:

- *нифедипина* – нифедипин (много производителей), никардия ("Юник Фармацевтикалс Лабораториес"), кордафен ("Польфа"), кордафлекс ("Эгис"), коринфар ("АВД"), кордипин ("КРКА"), нифекард ("Лек");
- *верапамила* – верапамил (много производителей), финоптин ("Орион Корпорейшен");
- *дилтиазема* – дилтиазем (много производителей).

β-Адреноблокаторы занимают четвертое место в затратах на терапию АГ (см. табл. 5). Лидерами являются метопролол и бисопролол – более 60% затрат пациентов на β-адреноблокаторы (рис. 19). Другие препараты распределились следующим образом: *небиволол* ⇒ *атенолол* ⇒ *бетаксолол* ⇒ *пропранолол* ⇒ *соталол* ⇒ *талинолол*.

Наибольшие затраты пришлось на *эгилок* ("Эгис") – он вошел в 10 наиболее часто назначаемых ГП (см. табл. 3) и *небилет* ("Берлин-Хеми").

При СМА-анализе терапии АГ β-адреноблокаторами получилась следующая картина. Самые дешевые β-адреноблокаторы, распределенные по МНН: *атенолол* ⇒ *пропранолол* ⇒ *метопролол* ⇒ *талинолол* ⇒ *соталол* ⇒ *бисопролол* ⇒ *бетаксолол* ⇒ *небиволол*. При анализе торговых наименований ситуация такова: *Хайпотен* ⇒ *Анаприлин* ⇒ *Атенолол* ⇒ *Эгилок* ⇒ *Метопролол* ⇒ *Метокард* ⇒ *Кордажум* ⇒ *Обзидан* ⇒ *Соталекс* ⇒ *Корвитол* ⇒ *Конкор* ⇒ *Сотагексал* ⇒ *Локрен* ⇒ *Беталок* ⇒ *Небилет*.

Однако большинство пациентов АГ могут себе позволить лишь β-адреноблокаторы из группы:

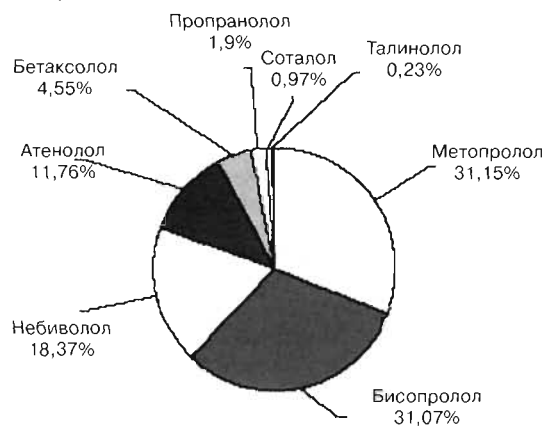
Рис. 19. β -Адреноблокаторы. Денежное выражение в год.

Рис. 20. Препараты с центральным механизмом действия. Денежное выражение в год.



Рис. 21. Комбинированные препараты. Денежное выражение в год.

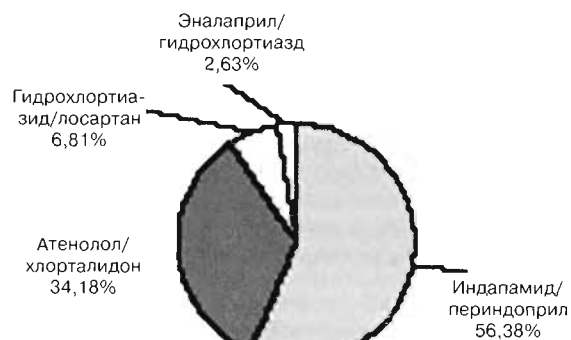
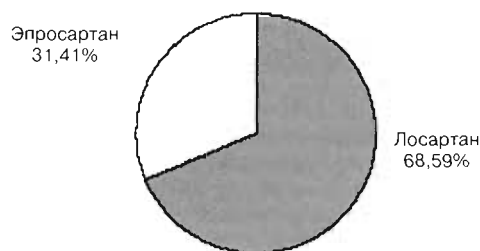


Рис. 22. Блокаторы рецепторов АП II. Денежное выражение в год.



Однако большинство пациентов АГ могут себе позволить только комбинацию *атенолол/хлорталидон* – тенорик ("Ипка").

На **блокаторы рецепторов АП II** приходится всего 0,6% затрат на терапию АГ (см. табл. 5). Наибольшая стоимость – у *лосартана* (козаар, фирма "Мерк, Шарп и Доум"). *Эпросартан* (теветен, фирма "Солвей Фарма") занимает около 31% трат населения на блокаторы рецепторов АП II (рис. 22).

При анализе минимизации годовых затрат на терапию АГ блокаторами рецепторов АП II картина сложилась следующая. Самый дешевый блокатор рецепторов АП II, применяемый для лечения АГ, – *эпросартан* (теветен, фирма "Солвей Фарма").

К сожалению, блокаторы рецепторов АП II не вписываются в финансовые возможности большинства пациентов с АГ.

α -Адреноблокаторы. Назначают их редко, поэтому они занимают мизерную нишу фармацевтического рынка гипотензивных средств (всего 0,27%) и представлены доксазозином – *кардура* ("Пфайзер"), 80,7% и *тонокардин* ("Плива"), 19,3%. *Тонокардин* – наиболее дешевый из этого класса ГП.

α -Адреноблокаторы также не вписываются в финансовые возможности пациентов с АГ.

Общие выводы и рассуждения

Часть представленных исследовательских материалов фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР II указала на существующие недостатки и проблемы в медикаментозной терапии АГ в РФ и отличия от других стран, таких как страны Европейского сообщества и США, рекомендации которых широко используются российской медицинской общественностью. Сравнение результатов двух опросов (ПИФАГОР I [1] и ПИФАГОР II [данная статья]) позволило выявить общие тенденции и различия в использовании гипотензивных препаратов.

В фармакоэпидемиологическом исследовании ПИФАГОР II была опрошена репрезентативная популяция больных АГ. Средний возраст больных АГ составил 57 лет. Около половины больных имеют многолетний стаж заболевания. Большинство опрошенных больных АГ сообщают:

- *атенолола* – хайпотен ("Хикма Фармацевтикалс"), атенолол (много производителей);
- *пропранолола* – анаприлин ("Акрихин") и обзидан ("Исис Фарма");
- *метопролола* – эгилек ("Эгис"), метопролол (много производителей), метокорд ("Полфарма"), корвитол ("Берлин-Хеми");
- *талинолола* – корданум ("АВД");
- *соталолола* – соталекс ("Бристоль-Майерс Сквибб");
- *бисопролола* – конкор ("Мерк").

Препараты с центральным механизмом действия несут существенно влияют на стоимость терапии АГ – около 4% затрат на все препараты (см. табл. 5, рис. 20). Наиболее затратным оказался *рилменидин* (альбарел, фирма "Эгис").

При анализе минимизации годовых затрат по торговым наименованиям на терапию АГ препаратами центрального действия ситуация сложилась следующая: *Клофелин* $\Rightarrow$ *Адельфан-Эзидрек* $\Rightarrow$ *Кристепин* $\Rightarrow$ *Трирезид К* $\Rightarrow$ *Сиднофарм* $\Rightarrow$ *Допегит* $\Rightarrow$ *Физиотенз* $\Rightarrow$ *Альбарел*.

Однако многие пациенты с АГ могут себе позволить лишь "устаревшие" препараты: клофелин, адельфан-эзидрек, кристепин, трирезид К, а из агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов только *сиднофарм* ("Фармахим").

На долю **комбинированных препаратов** приходится всего около 2% затрат пациентов на терапию АГ (см. табл. 5, рис. 21). Наиболее весомые затраты приходятся на *нолипрел* ("Сервье"). Другой препарат – *тенорик* ("Ипка"), занимает 34% затрат больных на комбинированные препараты для лечения АГ.

При анализе минимизации годовых затрат по МНН на терапию АГ комбинированными препаратами картина получилась следующая: *атенолол/хлорталидон* $\Rightarrow$ *индапамид/периндоприл* $\Rightarrow$ *эналаприл/гидрохлортиазид* $\Rightarrow$ *гидрохлортиазид/лосартан*. При анализе торговых наименований ситуация повернулась в другую сторону: *Тенорик* $\Rightarrow$ *Нолипрел* $\Rightarrow$ *Ко-ренитек* $\Rightarrow$ *Гизаар*.

о наличии у них факторов риска, причем половина пациентов имеет более одного фактора риска; чаще встречается ожирение. Наиболее частые осложнения АГ – почечная недостаточность, гипертонические кризы и ИБС. Практически все больные принимают гипотензивную терапию, но лишь 62% из них проводят ее постоянно и длительно, и только 42% достигают целевого уровня АД. Большинство больных получают терапию по рекомендации врача, лишь 10% самостоятельно принимают решение о своем лечении. Треть больных принимают ГП только по потребности – при плохом самочувствии и повышении уровня АД. Вместе с тем большинство опрошенных в течение последнего месяца принимали ГП. До 82% больных принимают более одного ГП – в среднем 1,7 ГП на 1 больного.

Подавляющее большинство больных с АГ демонстрируют высокую мотивацию для обращения к врачу.

Сопоставление таких показателей, как доля больных с АГ, принимающих постоянную гипотензивную терапию, достижение целевого уровня АД с комплаентностью и мотивацией больных, их самооценкой эффективности лечения, свидетельствует о том, что более трети пациентов требуют повышенного внимания врачей для выяснения причин неэффективного лечения и коррекции гипотензивной терапии.

Улучшить контроль за уровнем АД можно. Во-первых, каждый врач должен обучить пациента измерению АД дома. Во-вторых, больной должен купить аппарат для измерения АД. Эти меры помогут улучшить индивидуальный контроль за АГ, в том числе самоконтроль больных, повысить мотивацию больных к лечению, к достижению условных значений АД и в результате снизить частоту осложнений этого серьезного заболевания.

Анализируя общую структуру ГП, используемых врачами и пациентами, необходимо отметить сопоставимость результатов ПИФАГОР I и ПИФАГОР II. Так, центральное место среди различных классов ГП занимают ИАПФ. Существенно меньшая доля остальных трех классов ГП: β -адреноблокаторов, диуретиков и антагонистов кальция.

ИАПФ – лидеры среди гипотензивных препаратов. Эналаприл – базовый ИАПФ. Результаты ПИФАГОР I не позволяли интерпретировать столь высокую приверженность врачей к назначению ИАПФ. В исследовании ПИФАГОР II была получена недостающая информация по характеристике больных, обращающихся к врачам. По данным опроса пациентов, было установлено, что около трети из них имеют осложнения, которые являются показанием к использованию ИАПФ. Однако все равно такая высокая интенсивность использования ИАПФ может быть оправдана лишь косвенно.

Из класса β -адреноблокаторов атенолол и метопролол больше всего предпочитают как врачами, так и больными АГ (более трети назначений β -адреноблокаторов). Другие β -адреноблокаторы используются редко.

В классе диуретиков доминируют гипотиазид и индапамид.

Анализируя структуру класса антагонистов кальция были выявлены неблагоприятные тенденции в реальной практике лечения больных. Подавляющее большинство антагонистов кальция составляют препараты I поколения – короткого действия, однако их не рекомендуют использовать для длительной терапии и их отдаленная безопасность не доказана. Доля антагонистов кальция пролонгированного действия, которые рекомендуются для длительной гипотензивной терапии, составила лишь четверть из всех назначений антагонистов кальция. Доля антагонистов кальция III поколения невелика, основной представитель – амлодипин.

Сходные результаты получены по частоте назначения врачами препаратов с центральным механизмом действия и частоте применения их пациентами с АГ. Так, 13% больных АГ продолжают применять "устаревшие" лекарства. Другие препараты с центральным механизмом действия – агонисты I_1 -имидазоловых рецепторов (моксонидин и рилменидин) – используются чрезвычайно редко.

Блокаторы рецепторов АТII и α -адреноблокаторы используются редко.

Хорошо переносят ГП 75,5% пациентов, однако 21,6% пациентов указали на конкретные и беспокоящие их побочные лекарственные явления. Неблагоприятные эффекты встречаются чаще у пациентов, длительно болеющих АГ. 70% неблагоприятных реакций развивается у пациентов, принимающих лекарства по потребности. При появлении неблагоприятных эффектов больные чаще обращаются к врачу. При политерапии вероятность развития неблагоприятных реакций имеет выраженную экспоненциальную тенденцию к увеличению. Больные описали 63 типичных побочных эффекта ГП. Все неблагоприятные побочные реакции относились к реакциям типа А. Чаще всего неблагоприятные эффекты встречались со стороны центральной и периферической нервной системы. Чтобы более точно определить взаимосвязь конкретных ГП со встречаемостью неблагоприятных побочных реакций, необходимо провести специальное фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения ГП.

Около половины затрат на гипотензивную терапию приходится на ИАПФ. Экономические возможности пациентов с АГ в российских условиях скромные – 15% больных АГ в РФ получают ГП бесплатно и/или со скидкой. На вопрос о количестве ежемесячных расходов на приобретение ГП 2/3 больных назвали сумму до 500 руб. (в рознице). Лишь около 5% опрошенных пациентов могут израсходовать на свое лечение более 1000 руб. в месяц. В среднем больной АГ в РФ тратит в оптовых ценах около 40–64\$ США в год (3,3–5,3\$ США в месяц). В эту "покупательскую корзину" попадают только недорогие, "устаревшие" либо дженериковые препараты из классов: ИАПФ – эналаприл, каптоприл и лизиноприл; диуретиков – индапамид и гипотиазид; антагонистов кальция – нифедипин, верапамил и дилтиазем; β -адреноблокаторов – атенолол, пропранолол, метопролол, талинолол, соталол и биспролол; препаратов с центральным механизмом действия – лишь "устаревшие" препараты, низкая цена которых "подкупает" многих больных. Из комбинированных препаратов наиболее доступна для пациентов комбинация атенолол/хлорталидон.

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с АГ в России по своим финансовым возможностям могут себе позволить только дженерики и/или малоэффективные или "устаревшие" препараты.

На российском фармацевтическом рынке большинство фармацевтических фирм в своих маркетинговых планах, а также разработчики рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ должны учитывать ограничение покупательской способности российского общества (ориентир – 5–8\$ США в месяц в оптовых ценах на одного пациента с АГ). Препараты с ценой, превышающей этот диапазон, будут предназначены лишь для узкой группы больных.

Результаты проведенного исследования показали, как выглядит лечение АГ в РФ в реальной клинической практике. Часть пациентов получают вполне адекватное лечение, однако на большом проценте респондентов виден "отпечаток" российских социально-экономических условий. Даже при доступности в аптечной сети современных эффективных препаратов продолжают использоваться малоэффективные "лекарства для бедных", т.е. те препараты, которые следовало бы "удалить" с российского фармацевтического рынка, но, к сожалению, это пока не претворяется в жизнь.

Для того чтобы ответить на другие вопросы, связанные с терапией АГ, и определить необходимость включения/исключения препаратов в/из национальных рекомендаций тех или иных ГП, назрела необходимость проведения полномасштабного всероссийского фармакоэпидемиологического исследования эффективности и безопасности применения тех или иных классов и отдельных групп ГП, а также изучения терапевтической эквива-

лентности различных лекарств для лечения АГ с учетом фармакоэкономической составляющей терапии в РФ. Для этого следует разработать протоколы исследований, валидировать соответствующие опросники как для врачей, так и для больных (или адаптировать зарубежные) и внедрить их в России с широкой публикацией полученных данных исследований.

Мы будем надеяться, что фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР даст некоторые ориентиры в разработке Национальных рекомендаций и реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению АГ.

Мы выражаем благодарность всем специалистам – соисследователям и соавторам отчета, принимавшим посильное участие в исследовании ПИФАГОР:

Абросимовой В.Н., Аминовой Н.В., Амировой Н.Б., Артамоновой М.Н., Атаевой М.Г., Бажанову Н.О., Баталину В.А., Батудаевой Т.И., Батурину В.А., Бекулову Т.В., Борисову П.С., Борисову Г.С., Боровковой Н.Н., Буклещеву И.М., Бурбелло А.Т., Быкову Г.И., Волкову Л.И., Галашевской Л.А., Галютдинову Г.С., Гончаренко Л.В., Горб Г.И., Еловинову Н.В., Ждакину Н.В., Жмеренецкому К.В., Зырянову Т.С., Иванову Н.В., Казакову И.А., Каморной Е.А., Карпову О.И., Карпову Р.С., Кастанаяну А.А., Казу Я.А., Келареву Е.Н., Керлакову Ю.В., Кетовой Г.Г., Колпакову М.А., Коноваловой С.М., Конради Е.О., Коркиной Е.В., Коротковой Ю.В., Коцу Я.И. и Поцу Х.З., Кочемасову В.В., Кратнову А.Е., Крюкову Н.Н., Кузину В.Б., Латфуллину И.А., Лсцинскому Л.А., Лукьянчиковой В.Ф., Макарову Т.В., Маркову В.А., Матвеевой С.А., Медведеву И.В., Медникову О.И., Мезенцеву Н.С., Миллеру О.Н., Минаеву Н.В., Мирошенкову П.В., Модновой Н.О., Мордовину В.Ф., Моругову Т.В., Мясоедовой С.Е., Недедову Е.А., Недогоде С.В., Одиянновой Е.Г., Олейникову В.Э., Олейникову М.В., Омарову Ш.М., Онищенко Е.Г., Островскому А.Б., Павлову Т.Н., Петрову М.М., Пикуну В.Ф., Подзолкову В.И., Подхомутовой В.М., Поздняковой В.А., Полятыкину Т.С., Прибылову Н.Н., Пьянкову В.А., Реброву А.П., Резник И.И., Рязак-

ов В.К., Савиновой В.В., Савинову И.Е., Светашкову Т.П., Серову В.А., Сидоренко Б.А., Слюсарь Т.А., Соколову И.М., Стальцеву М.Т., Сулейманову С.Ш., Сусликову А.В., Тармонову Л.Ю., Терещенко С.Н., Ткачевой Т.И., Трусову В.В., Ураковой А.Д., Уткину В.А., Фатенкову В.Н., Филиппенко Н.Г., Филоненко Г.С., Фокиной Е.Т., Фокиной Е.Г., Хохлову А.Л., Чашину А.В., Черкашиной А.Л., Чернову Ю.Н., Чуршину А.Д., Шаласеву С.В., Шапошнику И.И., Шатрову Н.В., Шепелеву Е.Н., Шилкиной Н.П., Шинкаревой С.Е., Шляхто Е.В., Штегману О.А., Ягоде А.В., Яковлеву Н.А., Ярмоленко Л.В., Яхонтову Д.А. и многим другим врачам и членам Российского общества клинических исследователей.

Литература

1. Проект Второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3 (3): ч.1.
2. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качественная клин. практика. 2002; 3: 47–53.
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 11 октября 2001 г. www.cardiolog.ru/medical/recom_artip.asp
4. World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, WHO/ISH Guidelines Subcommittee, 1999.
5. The Seventh Report of Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 2003. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Report.
6. Прайс-лист "ЦВ Протек", за 27.02.2004 г. www.protek.ru
7. Крестинский Ю.А. Фармрынок России в 2003 г. Факторы развития. Основные тенденции. 15–22 февраля 2004 г. Мальдивские острова. Международный семинар "Российское здравоохранение и фармацевтический рынок: пути развития". Фармацевт. вестн. 9 марта 2004; 9 (330).

БИОЛ
37Рус.
Рез. англ.

Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на развитие, прогрессирование и эффективность терапии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом типа 1

Ж.В.Шуцкая, О.О.Егорова, Ю.Г.Надь, А.С.Стройкова, А.В.Папаян, Е.И.Шварц
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

РЕФ

Резюме. Задачами нашего исследования явились изучение ассоциации инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена АПФ с развитием и прогрессированием диабетической нефропатии (ДН), а также установление взаимосвязи различных аллельных вариантов данного генетического полиморфизма и эффективности снижения микроальбуминурии (МАУ) при терапии каптоприлом больных с начинающейся ДН. При изучении I/D-полиморфизма гена АПФ не выявлено статистических различий в распределении генотипов и аллелей в группе больных с ДН (n=47) и без ДН (n=79). Однако обнаружена достоверно более высокая частота встречаемости D-аллеля у больных с поздними стадиями ДН (выраженной нефропатии и уремии) по сравнению с пациентами с ранней стадией ДН – МАУ (p<0,05). Выявленная закономерность может свидетельствовать, что присутствие D-аллеля в структуре гена АПФ является одним из маркеров прогрессирования диабетического поражения почек у больных СД типа 1. Терапия больных с начинающейся ДН (n=13) каптоприлом в течение 1 мес приводит к статистически достоверному снижению МАУ. При этом нами не выявлено достоверных различий в группах пациентов с различными аллельными вариантами гена АПФ.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, генетика диабетической нефропатии, I/D-полиморфизм гена АПФ, ингибиторы АПФ.

Impact of insertion-deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on the development and progression of diabetic nephropathy and efficiency of its therapy in patients with type 1 diabetes mellitus

Zh.V. Shutskaya, O.O. Yegorova, Yu.G. Nad, A.S. Stroikova, A.V. Papayan, Ye.I. Shvarts

Summary. The study was undertaken to examine the association of the insertion-deletion (I/D) polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene with the development and progression of diabetic nephropathy (DN) and to establish a relationship of different allele types of genetic polymorphism to the efficiency of microalbuminuria (MAU) diminution in captopril-treated patients with evolving DN. The study of the I/D polymorphism of ACE gene revealed no statistical differences in the distribution of genotypes and alleles in the group of patients with (n=47) and without (n=79) DN. However, the significantly higher frequency of D allele was found in patients with end-stage DN (significant nephropathy and uremia) as compared with those of early-stage DN (MAU) (p<0,05). The revealed regularity may suggest that the presence of D allele in the structure of ACE gene is one of the markers of progression of diabetes-induced renal lesion in patients with type 1 diabetes mellitus. One-month captopril therapy in patients with evolving DN (n=13) causes a statistically significant decrease in MAU. At the same time, there were no significant differences in the group of patients with different allele genotypes of ACE.

Key words: diabetic nephropathy, genetics of diabetic nephropathy, insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene, angiotensin-converting inhibitors.

Введение

Диабетическая нефропатия (ДН) занимает ведущее место в ряду причин ранней инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом (СД) типа 1. Учитывая важную роль наследственных факторов в этиопатогенезе ДН [1, 2], изучение генетических полиморфизмов в связи с данным сосудистым осложнением СД представляет значительный научный и практический интерес.

Структурный инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (вставка/отсутствие вставки из 287 пар нуклеотидов в 16-м интроне) является наиболее изученным в ассоциации с ДН [3–6]. Повышенное внимание к данному генетическому маркеру обусловлено главным образом эффективностью использования в терапии ДН ингибиторов АПФ [7]. Несмотря на то что I/D-полиморфизм локализован в некодирующей части гена, доказана его связь с уровнем АПФ в крови. При этом наиболее высокие значения зафиксированы у носителей D-аллеля [8].

Задачами нашего исследования явились изучение ассоциации I/D-полиморфизма гена АПФ с развитием и прогрессированием ДН, а также установление взаимосвязи различных аллельных вариантов данного генетического полиморфизма и эффективности снижения микроальбуминурии (МАУ) при терапии каптоприлом больных с начинающейся ДН.

Материал и методы

В исследование включены 126 больных СД типа 1 (64 мужчины и 62 женщины). Все пациенты являлись жителями Санкт-Петербурга и не были связаны узлами родства. Средний возраст исследуемой группы составил 17,8±4,1 года. Средний возраст дебюта основного заболевания составил 8,2±2,2 года. Особенно следует отметить, что длительность СД у включенных в исследование пациентов была более 5 лет (варьировала от 5 до 18 лет, составляя в среднем 9,1±3,2 года).

Для определения стадии ДН была применена классификация N.Mogensen и соавт. (1983 г.) [9]. Критерием диагностики начинающейся ДН служила МАУ в пределах 30–300 мг/сут. Исследование содержания альбумина в моче проводили не менее 2 раз в суточной моче методом конкурентного связывания ELISA. Выраженную нефропатию диагностировали при альбуминурии более 300 мг в сутки.

Таблица 1. Характеристика групп больных с ДН, включенных в исследование I/D-полиморфизма гена АПФ

Параметр	Больные с ДН (n=47)	Больные без ДН (n=79)
Пол (м/ж)	25/22	39/40
Длительность диабета, годы	9,67±3,31	8,21±2,61
HbA1c, %	9,9±0,3	9,1±0,4

Таблица 2. Распределение генотипов и частот аллелей I/D-полиморфизма гена АПФ у больных ДН и без ДН

Больные	Распределение генотипов*						Частоты аллелей**			
	II		ID		DD		I		D	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
С ДН (n=47)	10	21,3	25	53,2	12	25,5	45	47,9	49	52,1
Без ДН (n=79)	14	17,7	47	59,5	18	22,8	75	47,5	83	52,5

Примечание. * – $p > 0,05$; ** – $p > 0,05$.

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов и распределение аллелей I/D-полиморфизма гена АПФ у больных различных стадий ДН

Стадия ДН	Распределение генотипов АПФ*						Частоты аллелей** п (%)			
	I		ID		DD		I		D	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Доинициальная (n=34)	9	26,5	19	55,9	6	17,6	37	57,8	31	48,4
Клиническая (n=13)	1	7,6	6	46,2	6	46,2	8	30,8	18	69,2

Примечание. * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,05$.

Таблица 4. Показатели МАУ до и после лечения каптоприлом у больных с начинающейся ДН с различными генотипами АПФ

Генотип/ Показатель	МАУ до лечения, мг/сут	МАУ после лечения, мг/сут
II (n=3)	91,66±25,31	48,00±21,73
ID (n=7)	90,71±23,03	74,00±44,42
DD (n=3)	139,66±32,95	74,33±33,54

Стадию уремии констатировали при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин. Обследования проводили при отсутствии активного воспалительного процесса в мочевыделительной системе. В ходе исследования была сформирована группа больных ДН (29 с начинающейся нефропатией, 13 с выраженной нефропатией и 5 пациентов с ДН в стадии уремии). У 79 пациентов на момент обследования отсутствовали клинико-лабораторные признаки ДН (нормоальбуминурия).

ДНК обследуемых больных выделяли фенол-хлороформным методом [10]. Идентификацию I/D-полиморфизма гена АПФ производили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [15].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистической обработки Statistica 5.0. Достоверность различий между группами оценивалась по критериям χ^2 и Стьюдента.

Результаты исследований

Для изучения влияния I/D-полиморфизма гена АПФ на формирование предрасположенности к развитию ДН мы сравнивали группы пациентов с диабетическим поражением почек и без ДН. Для снижения маскирующего влияния негенетических факторов риска все отобранные для генотипирования больные имели длительность диабета более 5 лет; сравниваемые группы статистически не различались по полу, длительности диабета, уровню гликированного гемоглобина (табл. 1). Все больные ДН (47 человек) и с нормоальбуминурией (79 человек) были протипированы на наличие или отсутствие участка в 287 п.о. в 16-м интроне гена АПФ (табл. 2). Распределение генотипов в обеих группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Как видно из представленных данных, не обнаружено различий в частоте генотипов I/D-полиморфизма в группах больных с диабетическим поражением почек и без ДН ($p > 0,05$). Также не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости I- и D-аллелей между 2 группами ($p > 0,05$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации I/D-полиморфизма гена АПФ с развитием ДН.

Для изучения влияния I/D-полиморфизма на прогрессирование ДН мы сравнивали распределение генотипов и аллелей гена АПФ. У пациентов с ранней доклинической (34 больных с начинающейся ДН) и более поздних клинических стадий диабетической нефроангиопатии (13 человек с ДН в стадии выраженной нефропатии и уремии). Результаты представлены в табл. 3.

Достоверно более высокая частота встречаемости D-аллеля в группе больных клиническими стадиями ДН может свидетельствовать, что его присутствие является одним из маркеров прогрессирования ДН.

В ходе исследования мы анализировали также влияние I/D-полиморфизма гена АПФ на эффективность снижения суточной МАУ у 13 больных с начинающейся ДН. Все пациенты в течение 1 мес получали каптоприл в дозе 1 мг/кг/сут. К началу лечения больные находились в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена, при отсутствии активного воспалительного процесса в мочевыделительной системе. В результате лечения каптоприлом в исследуемой группе больных отмечено достоверное снижение показателей МАУ ($p < 0,05$).

Динамика снижения МАУ после 1 мес лечения каптоприлом больных начинающейся ДН с различными генотипами АПФ представлена в табл. 4.

Как видно из представленных данных, отчетливая тенденция к снижению МАУ прослеживается у больных с различными вариантами генотипов. При этом у больных с II генотипом отмечено наибольшее снижение МАУ (47,63%), в группе больных с DD-генотипом – на 46,77% и у пациентов с ID-генотипом – на 18,42%. В целом у больных, имеющих D-аллель (ID- и DD-генотипы), отмечено улучшение показателей суточной МАУ на 29,7% (до лечения $105,41 \pm 19,40$ мг/сут, после лечения $74,11 \pm 31,5$ мг/сут). Таким образом, отмечается тенденция к меньшему снижению МАУ у пациентов с наличием D-аллеля в структуре гена АПФ. Учитывая, однако, что количество наблюдений в нашем исследовании было невелико, а различия между изучаемыми группами не достигли статистической достоверности, данная проблема нуждается в дальнейшем изучении.

Обсуждение

Выяснение молекулярно-генетических механизмов развития ДН является одной из горячих точек современной медико-биологической науки. С позиций практической медицины наибольший интерес представляют полиморфизмы генов, являющиеся, с одной стороны, диагностическими маркерами предрасположенности и прогрессирования ДН, а с другой – фенотипическая экспрессия которых доступна фармакологической коррекции. I/D-полиморфизм гена АПФ максимально отвечает этим тре-

бованиям, в связи с чем ряд исследований посвящен изучению данного генетического маркера у больных ДН. Так, в исследовании М.Магге (1996 г.) [4] была показана более высокая частота встречаемости D-аллеля у больных ДН в сравнении с пациентами без нефропатии. Tarnow (1995 г.) [11], а также S.Schmidt [6] не нашли различий в частоте генотипов и аллельном распределении I/D-полиморфизма гена АПФ у больных с ДН и без нее. В ходе нашего исследования также не выявлено различий в частоте генотипов и аллельном распределении I/D-полиморфизма в группах больных с диабетическим поражением почек и без ДН ($p > 0,05$). Возможными объяснениями таких расхождений этого генетического маркера при ДН могут быть различия использованных методологических подходов, клиническая гетерогенность обследованных больных, расовые и этнические различия частот встречаемости аллелей и генотипов в исследованных популяциях, а также этнические особенности клиники нефропатии и ее прогрессирования.

Одной из актуальных проблем диабетологии и нефрологии является прогнозирование течения патологии у больных с начинающейся нефропатией. Н.Yoshida и соавт. (1998 г.) [12] показали, только 80% больных с МАУ прогрессируют до стадии выраженной нефропатии. Однако с момента появления постоянной протеинурии ДН прогрессирует с математически рассчитанной скоростью ежемесячного снижения клубочковой фильтрации 1 мл/мин, что уже через 5–7 лет может привести к развитию почечной недостаточности [13]. В связи с этим доклиническая стадия ДН (начинающейся нефропатии) может считаться потенциально обратимой, а клиническая стадия ДН (выраженная нефропатия и уремия) уже необратимой. В связи с этим в нашем исследовании прогрессированием мы считали переход доклинической ДН в клиническую стадию. Значительный интерес представляет выявленное различие в частоте встречаемости I- и D-аллелей гена АПФ в сравниваемых группах. Выявленная нами более высокая частота встречаемости D-аллеля в группе больных клинических стадий ДН может свидетельствовать, что его присутствие является одним из маркеров прогрессирования ДН. Вероятно, более высокий уровень АПФ у носителей D-аллеля [8] способствует развитию внутривисочковой гипертензии, клеточной пролиферации и как следствие развитию гломерулосклероза.

Прогностическая неблагоприятность наличия D-аллеля в структуре гена АПФ усугубляется также значительно меньшей эффективностью терапии ингибиторами АПФ лиц с DD-генотипом по сравнению с пациентами с ДН, имеющими II-генотип [5]. Исследования показывают, что использование ингибиторов АПФ эффективно влияет на снижение скорости прогрессирования ДН [7]. Однако отмечены различия в эффективности терапии у пациентов с ДН. Одной из причин таких различий Н.-Н. Parving (1996 г.) [5] считает особенности гена АПФ. Так, в ретроспективном исследовании у носителей генотипа DD гена АПФ отсутствовал ренопротективный эффект от эналаприла, тогда как максимально выраженный эффект был достигнут у носителей II-генотипа [14]. В нашем исследовании закономерности скорости снижения МАУ при различных

генотипах АПФ выявлено не было. Учитывая, однако, что количество наблюдений было невелико, следует считать, что данная проблема нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

При изучении I/D-полиморфизма гена АПФ не выявлено статистических различий в распределении генотипов у больных с диабетическим поражением почек и без ДН. Данное обстоятельство свидетельствует об отсутствии ассоциации данного генетического полиморфизма с развитием наследственной предрасположенности к ДН при СД типа 1. Большой интерес представляют полученные данные о достоверно более высокой частоте встречаемости D-аллеля у больных поздних клинических стадий ДН по сравнению с пациентами доклинической стадии (начинающейся ДН). Возможно, что присутствие D-аллеля в структуре гена АПФ у больных с диабетическим поражением почек является маркером прогрессирования данной патологии. В ходе исследования нами не выявлено статистически значимых различий первичного ответа на терапию каптоприлом у больных ДН с различными аллельными вариантами гена АПФ.

Литература

1. Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Genetic susceptibility to nephropathy in IDDM: from epidemiology to molecular genetics. *Diabetes* 1995; 44: 287–314.
2. Krolewski AS, Quinn J, Angelico MC, Warram JH. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patient with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 940–5.
3. Bjorck S, Blohm G, Sylven C, Mulec H. Deletion insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl. 2): 67–70.
4. Marre M, Bernadet P, Gallois Y et al. Relationship between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1997; 47: 1585–95.
5. Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L et al. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *BMJ* 1996; 313: 591–4.
6. Schmidt S, Schone N, Ritz E. The Diabetic Nephropathy Study Group: Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 1176–81.
7. Parving H-H, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Brit Med J* 1988; 27: 1086–91.
8. Rigat B, Hubert C, Albenc-Gelas F et al. An insertion – deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343–6.
9. Mogensen C, Christensen C, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64–78.
10. Blin N, Stafford DW. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eucaryotes. *Nucleic Acid Res* 1976; 3: 2303.
11. Tarnow L, Cambien F, Rossing P et al. Lack of relationship between an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene and diabetic nephropathy and proliferative retinopathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995; 44: 489–94.
12. Yoshida H, Kon V, Ichikawa I. Polymorphism of the renin-angiotensin system genes in progressive renal diseases. *Kidney Int* 1996; 50: 732–44.
13. Дедов ИИ, Фадеев ВВ. Введение в диабетологию. М., 1998; с. 153.
14. Van Essen GG, Rensma PL, de Zeeuw D et al. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet* 1996; 347: 94–5.
15. Odawara M, Matsunuma A, Yamashita K. Mistyping frequency of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and an improved method for its avoidance. *Human Genet* 1997; 100: 163–6.

Открытое сравнительное контролируемое исследование применения антагонистов кальция нифедипина SR/GITS и амлодипина у больных гипертонической болезнью

БИОЛ
37Рус.
Рез. англ.

Н.Э.Звартау, О.П.Ротарь, И.В.Емельянов, А.О.Конради
НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

197-201

РЕФ

Резюме. Проведено сравнительное контролируемое исследование применения антагонистов кальция нифедипина SR/GITS и амлодипина у больных гипертонической болезнью. Результаты свидетельствуют о высоком и стабильном антигипертензивном эффекте на протяжении суток, безопасности и благоприятном влиянии на качество жизни пациентов нифедипина SR/GITS и амлодипина. Кроме того, на фоне терапии в обеих группах лечения улучшились показатели вариабельности сердечного ритма и суточного профиля артериального давления, являющихся важными факторами риска прогрессирования и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако следует отметить, что в группе нифедипина SR/GITS отмечен более выраженный антигипертензивный эффект и более значимое улучшение показателей вариабельности сердечного ритма по сравнению с группой амлодипина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, нифедипин SR/GITS, амлодипин.

Open comparative controlled study of the use of the calcium antagonists nifedipine SR/GITS and amlodipine in patients with hypertensive disease

N.E. Zvartau, O.P. Rotar, I. V. Yemelyanov, A.O. Konradi

Summary. An open comparative controlled study of the use of the calcium antagonists nifedipine SR/GITS and amlodipine was conducted in patients with hypertensive disease. The results suggest that both drugs have a high and stable antihypertensive activity during a day; they are safe and produce a positive effect on the life quality in the patients. Therapy in both groups improved the parameters of heart rate variability and daily blood pressure profile, which are important risk factors of the progression of cardiovascular diseases and their mortality. However, it should be noted that there was a more marked antihypertensive effect and a more significant improvement of heart rate variability parameters in the nifedipine SR/GITS group than in the amlodipine group.

Key words: arterial hypertension, calcium antagonists, nifedipine SR/GITS, amlodipine.

Введение

В настоящее время применение антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии является стандартом и данная группа препаратов входит в число препаратов первой линии терапии [1]. Однако применение ранее короткодействующих препаратов создало предпосылки к некоторым сомнениям в отношении безопасности назначения данной группы в плане повышения активности симпатической нервной системы (СНС), увеличения риска коронарных событий и т.д. [2]. В связи с этим сегодня наибольшее внимание уделяется представителям последних поколений данной группы – амлодипину, лацидипину, лекарнидипину. Однако результаты ряда крупных исследований (INSIGHT, ALLHAT, STOP Hypertension-2) продемонстрировали, что терапия нифедипином даже в достаточно больших дозах не уступает по переносимости стандартному лечению и в ряде параметров является предпочтительной [3–5]. Данные о влиянии длительного действующего нифедипина на суточный ритм артериального давления (АД), вариабельность АД, а также возможность вторичной активации СНС в настоящее время противоречивы. Кроме этого, по-прежнему высказываются предположения о возможности проаритмогенного действия антагонистов кальция за счет активации СНС, что также подлежит изучению [6].

Улучшение прогноза заболевания и повышение качества жизни больных стали сегодня важнейшими целями терапии артериальной гипертензии (АГ). Качество жизни больных АГ неразрывно связано с качеством контроля заболевания. Максимально современным требованиям лечения АГ отвечают пролонгированные антигипертензивные препараты с 24-часовым действием [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния терапии нифедипином SR/GITS (нифкард XL, "Лек", Словения) в сравнении с амлодипином (нормодипин, "Тедон Рихтер", Германия) на параметры суточного мониторирования АД (СМАД), вегетативную регуляцию кровообращения и качество жизни (КЖ) пациентов.

Дизайн исследования

После 7–14 дней отмены предшествующей антигипертензивной терапии пациенты рандомизированы методом асимметричной монеты в две группы монотерапии – нифедипином SR/GITS и амлодипином. Стартовая доза нифедипина SR/GITS составила 30 мг, амлодипина – 5 мг 1 раз в сутки. При визитах на 2 и 4-й недели терапии при недостижении целевых значений АД (140/90 мм рт. ст.) производили титрацию дозы нифедипина SR/GITS до 60 мг и амлодипина до 10 мг однократно в сутки, а также обшечлиническое обследование, оценку приверженности к лечению, выявление побочных эффектов. Общая продолжительность терапии составила 12 нед. Для оценки эффективности лечения, влияния на вегетативную регуляцию АД и КЖ пациентов до начала терапии и по завершении исследования (через 12 нед терапии) всем больным проводили СМАД и электрокардиографию, пробу с пассивным ортостазом с оценкой вариабельности сердечного ритма, качества жизни.

Исследование выполнено в соответствии с правилами GCP. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Материалы и методы

В исследование включено 43 (24 мужчины и 16 женщин) больных с мягкой и умеренной АГ. Критериями включения служили возраст от 18 до 65 лет, длительность АГ более 1 года, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Уровень АД на момент включения составлял от 140/90 до 180/110 мм рт. ст. Критериями исключения были вторичные АГ; тяжелые сопутствующие заболевания; необходимость сопутствующей терапии средствами, оказывающими существенное влияние на вегетативную регуляцию; сахарный диабет; неврологические заболевания, сопровождающиеся дисфункцией автономной нервной системы; беременность; психические заболевания; перенесенные инсульт или инфаркт миокарда; гемодинамически значимые нарушения ритма; сердечная недостаточность более I функцио-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (нифедипин SR/GITS) n=23	2-я группа (амлодипин) n=21
Возраст, лет	52,3±7,4	50,9±6,6
Длительность АГ, лет	5,63±4,2	6,10±3,1
Пол, мужчины/женщины	14/8	15/8
ИМТ, кг/м ²	29,33±7,3	28,7±6,7
Уровень АД при "офисном" измерении на скрининговом визите		
САД, мм рт. ст.	155,34±7,5	149,55±6,1
ДАД, мм рт. ст.	93,87±7,6	90,12±8,2

Примечание. Данные представлены в виде М±s; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

нального класса; предшествовавшая длительная терапия (более 3 мес) антагонистами кальция; непереносимость антагонистов кальция дигидропиридинового ряда.

По результатам рандомизации сформированы две группы – 22 пациента (1-я группа) получали нифедипин SR/GITS и 21 пациент (2-я группа) – амлодипин. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), "офисным" показателям АД, длительности анамнеза АГ (табл. 1).

СМАД

СМАД проводили с помощью автоматической системы мониторингирования АД (SpaceLabs 90207, США) в условиях свободного двигательного режима в течение 24 ч с интервалами 15 мин днем (с 7.00 до 23.00) и 30 мин ночью (с 23.00 до 7.00). Анализировали следующие показатели СМАД: среднесуточные параметры САД и ДАД (САДср, ДАДср), среднее САД и ДАД за день (САДд, ДАДд), за ночь (САДн, ДАДн); среднесуточная вариабельность САД и ДАД (ВАД САДср, ВАД ДАДср), вариабельность САД и ДАД за день (ВАД САДд, ВАД ДАДд), за ночь (ВАД САДн, ВАД ДАДн); суточный индекс для САД; АД в последние 6 ч междозового периода.

Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ)

СМЭКГ выполняли на системе "Кардиотехника 4000", АО "Инкарт" (Россия). При этом оценивали динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличие нарушений ритма.

Проба с пассивным ортостазом с оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР)

Для оценки состояния вегетативной нервной системы всем пациентам проводился тест с пассивным ортостазом с оценкой ВСР, при котором оценивали следующие показатели:

SKONN в мс – стандартное отклонение величин интервалов RR за рассматриваемый период;

RMSSD в мс – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR, отражает парасимпатическую активность;

PNN 50% – процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс от общего количества последовательных пар интервалов RR, отражает парасимпатическую активность;

LF в о.е. – мощность в области низких частот (0,04–0,15 Гц), отражает симпатическую и парасимпатическую активность;

HF в о.е. – мощность в области высоких частот (0,15–0,4 Гц), отражает парасимпатическую активность;

HF/LF – симпатовагальный индекс, отражает вагосимпатическое равновесие;

RMSSD ort, LF ort, HF ort, LF/HF ort – изменение показателей в ортостазе.

Оценка качества жизни (КЖ)

Оценку КЖ проводили при помощи шкалы "Оценка состояния здоровья" по 10-балльной системе.

Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows версия 5.0.

Результаты

Из 43 пациентов, включенных в исследование, полностью завершили 12 нед терапии 40 больных. Один пациент из 2-й группы (терапия амлодипином) на 4-й неделе терапии отказался продолжать участие в исследовании (по немедицинским причинам). В группе нифедипина SR/GITS у 2 пациентов на 2-й неделе лечения возникла тахикардия, субъективно плохо переносимая, что потребовало дополнительного назначения бета-блокаторов. Эти больные исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, число анализируемых пациентов составило 20 в 1-й группе (нифедипин SR/GITS) и 20 во 2-й группе (амлодипин).

Через 2 нед активного лечения при "офисном" измерении целевого уровня АД достигли в группе нифедипина SR/GITS 13 (65%) пациентов, в группе амлодипина 6 (30%) пациентов. Соответственно, с целью достижения целевого уровня АД были увеличены дозы нифедипина SR/GITS до 60 мг у 7 (35%) пациентов и амлодипина до 10 мг у 14 (70%) пациентов. Через 4 нед с начала терапии целевой уровень АД был достигнут у всех пациентов в обеих группах (табл. 2).

При оценке параметров СМАД через 12 нед терапии достоверных различий по анализируемым параметрам между группами выявлено не было (табл. 3). Однако сравнительный анализ разности показателей СМАД (рис. 1) и процента снижения АД (рис. 2) до и после терапии показывает большую эффективность нифедипина SR/GITS в снижении как среднесуточного САД и ДАД, так и среднего САД за день и среднего ДАД за ночь, с учетом достоверно более высоких показателей в этой группе до начала терапии. Анализ подгрупп пациентов, получавших 30 мг нифедипина SR/GITS и 5 мг амлодипина, показал достоверно более высокий процент снижения САДср и САДд в группе нифедипина SR/GITS 30 мг (11,9 и 8% для САДср, 14,4 и 7,9% для САДд соответственно). В подгруппе пациентов, получавших нифедипин SR/GITS в дозе 60 мг, процент снижения САДср, ДАДср и САДд был достоверно выше по сравнению с подгруппой пациентов, принимавших амлодипин в дозе 10 мг (19 и 11% для САДср; 18 и 11,7% для ДАДср и 18 и 11% для САДд соответственно).

В обеих группах терапии отмечено увеличение суточного индекса САД и ДАД, в результате чего доля больных с нормальным суточным ритмом АД (dippers) увеличилась с 45,2 до 87,7% в группе нифедипина SR/GITS и с 51,5 до 89,6% в группе амлодипина. При оценке конечного эффекта препаратов по последним 6 ч междозового периода

Таблица 2. Динамика "офисных" измерений АД

Визит	Нифедипин SR/GITS (n=20)		Амлодипин (n=20)	
	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)
Рандомизация	155,3±7,5	93,87±7,60	149,55±6,1	90,12±8,2
Визит через 2 нед	139,1±3,2*	88,4±5,0*	146,7±5,8	89,9±7,6
Визит через 4 нед	134,3±4,5*	82,7±3,3*	136,2±3,5*	83,2±2,4*
Визит через 12 нед	128,4±3,5*	78,3±4,4*	128,5±4,6*	77,3±3,8*

* Достоверные изменения по сравнению с исходными значениями (p<0,05).

Таблица 3. Динамика показателей СМАД

Показатель (мм рт. ст.)	Нифедипин SR/GITS		Амлодипин	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
САД _{ср}	154,9±11,1	129,1±5,7*	143,05±6,3	128,2±5,6*
САД _д	158,2±10,9	132,5±5,5*	148,8±5,9	132,6±5,9*
САД _н	149,0±13,3	124,9±6,8*	134,1±12,1	121,6±6,1*
ДАД _{ср}	92,05±8,0	77,5±4,9*	86,4±5,67	77,6±5,6*
ДАД _д	95,1±8,05	80,2±5,7*	91,7±6,8	81,3±5,9*
ДАД _н	86,3±8,9	73,5±5,5*	77,1±8,1	71,5±5,5*
ВАР САД _{ср}	15,3±4,4	13,4±1,9	15,3±3,6	12,9±1,9
ВАР САД _д	13,6±7,1	12,8±2,2	13,2±3,5	11,4±2,8
ВАР САД _н	11,5±4,7	11,5±3,5	12,8±3,1	16,2±4,5
ВАР ДАД _{ср}	11,8±1,7	10,8±1,7	12,5±3,5	10,9±1,4
ВАР ДАД _д	11,3±2,2	14,8±5,6	10,3±2,5	9,7±2,0
ВАР ДАД _н	9,6±2,8	14,4±11,8	10,3±2,2	10,4±2,9

* Достоверные изменения по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

да выявлено достоверное снижение АД в обеих группах по сравнению с тем же периодом времени до терапии (126,1±4,2/71,4±3,2 и 148,4±13,2/96,2±7,7 мм рт. ст. в группе нифедипина SR/GITS и 120,0±4,2/70,2±4,0 и 130,0±10,0/78,2±9,3 мм рт. ст. в группе амлодипина). Изменение других показателей СМАД было статистически незначимым (табл. 3).

Показатели пробы с пассивным ортостазом с оценкой вариабельности сердечного ритма и параметры СМЭКГ до лечения и на 12-й неделе терапии приведены в табл. 4. При оценке динамики показателей СМЭКГ достоверного увеличения ЧСС, количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол на фоне терапии не произошло. Анализ динамики показателей вариабельности сердечного ритма в покое выявил достоверное повышение PNN50% ($p < 0,05$), отражающего активность парасимпатической нервной системы, и тенденцию к повышению об-

щей BCP (SSKONN) в обеих группах на фоне терапии. Через 12 нед терапии в группе нифедипина SR/GITS в пробе с пассивным ортостазом произошло достоверное повышение показателя LF, отражающего в большей степени активность СНС. При анализе подгрупп, получающих 30 и 60 мг нифедипина SR/GITS, достоверное повышение этого показателя определяли только в 1-й группе ($p = 0,045$), тогда как в группе, получавшей 60 мг, отмечена лишь тенденция к повышению низкочастотного компонента спектра. Более того, по сравнению с исходными данными в группе, получавшей 60 мг препарата, отмечена тенденция к повышению PNN50%, отражающего активность парасимпатической нервной системы.

Отдельно были проанализированы 2 больных в группе нифедипина SR/GITS, у которых возникли побочные эффекты терапии в виде тахикардии, субъективно плохо переносимой. Эти больные исходно имели ЧСС более 80

НИФЕКАРД® XL

УПРАВЛЯЕТ ДАВЛЕНИЕМ,
НЕ СНИЖАЯ СКОРОСТИ ЖИЗНИ



П №011996/01-2000

- Бесспорная однократность
- Оптимальная переносимость
- Реальная доступность
- Для лечения больных артериальной гипертензией и стенокардией



Представительство Лек д.д. (Словения) в РФ
119002, Москва,
Старокожуховский пер., д. 10/10, стр. 1
Тел.: (095) 258 84 84, (095) 202 08 22
Факс: (095) 258-84-85

ЖИЗНЬ СЛИШКОМ ВАЖНА,
ЧТОБЫ ТРАТИТЬ ЕЕ НА ЛЕЧЕНИЕ

Таблица 4. Динамика параметров СМЭКГ и показателей пробы с пассивным ортостазом с оценкой ВСР

Показатель	Нифедипин SR/GITS		Амлодипин	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
ЧСС _{ср} мин ⁻¹	71,8±8,8	74,2±8,3	70,0±8,7	71,5±8,9
ЧСС _д , мин ⁻¹	75,2±9,3	77,4±2,2	74,3±9,0	74,8±2,8
ЧСС _н , мин ⁻¹	65,6±8,5	68,5±9,3	61,5±8,3	65,8±10,1
Наджелудочковые экстрасистолы (количество за сутки)	62,4±10,8	59,6±8,7	57,6±13,2	56,2±9,2
Желудочковые экстрасистолы (количество за сутки)	4,2±1,3	3,8±1,8	3,4±2,5	3,6±3,4
RMSSD, мс	33,6±28,7	38,3±19,9	26,4±11,8	34,7±13,4
SKONN, мс	260,2±89,0	298,8±72,0	277,9±130,7	313,5±102,5
PNN50%	4,3±4,2	23,2±13,4*	7,6±8,7	15,6±14,0*
LF o.e.	465,3±410,9	772,4±637,5	503,95±288,5	669,9±378,4
HF o.e.	228,2±345,8	513,7±345,8	201,87±164,8	339,6±293,7
LF/HF	3,9±3,2	3,1±2,1	4,2±3,5	3±1,9
RMSSD орт мс	16,7±10,7	22,6±14,6	15,1±7,14	16,2±6,6
LF орт o.e.	315,0±195,5	1080,7±677,8*	403±340,2	660,4±640,2
HF орт o.e.	135,0±175,3	278,5±354,1	85,0±96,2	129,3±87,6
LF/HFort	4,3±3,2	7,1±5,6	6,3±3,7	4,9±2,7

* Достоверные изменения по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

Рис. 1. Величина снижения параметров СМАД в группах нифекарда XL и нормодипина.

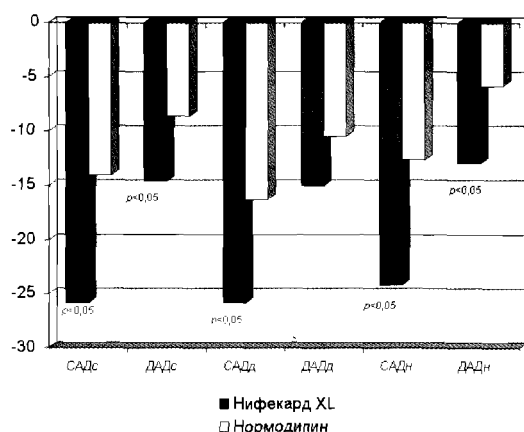
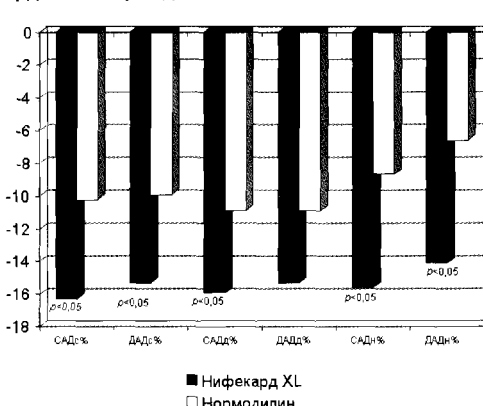


Рис. 2. Процент снижения параметров СМАД в группах нифекарда XL и нормодипина.



уд/мин, показатели пробы с пассивным ортостазом с оценкой ВСР свидетельствовали о наличии гиперсимпатикотонии. Дополнительное назначение небольших доз бета-блокаторов (биспролол 2,5–5 мг) привело к полному исчезновению побочного эффекта и при комбинированной терапии нифедипином SR/GITS и биспрололом были достигнуты целевые значения АД.

У пациентов обеих групп выявлена достоверная положительная динамика КЖ (в группе нифедипина SR/GITS 6,2±1,6 и 8,3±1,1, $p < 0,000003$; в группе амлодипина 6,6±0,9 и 8,1±1,2, $p < 0,000002$ соответственно).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что у больных АГ I–II степени монотерапия как антагонистом кальция нифедипином SR/GITS, так и антагонистом кальция амлодипином эффективна в достижении целевых значений АД – менее 140/90 мм рт. ст. Однако следует отметить, что целевых значений АД в группе нифедипина SR/GITS удалось достичь на меньшей дозе препарата, и степень снижения АД в этой группе была достоверно выше, что, возможно, свидетельствует о его большей антигипертензивной эффективности по сравнению с амлодипином.

Весьма важным также представляется благоприятное влияние как нифедипина SR/GITS, так и амлодипина на восстановление суточного ритма АД, так как его нарушение является одним из признанных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8–9].

В последнее время особое внимание уделяется комплаентности больных как одному из самых важных условий эффективности антигипертензивной терапии. Известно,

что приверженность к терапии увеличивается по экспоненте при уменьшении кратности приема препарата [10]. Поэтому возможность приема препарата только 1 раз в сутки приводит к повышению комплаентности пациентов. Однако создание пролонгированных форм препаратов требует наличия определенных способов оценки эффективности антигипертензивного действия на протяжении суток. Одним из критериев считаются показатели АД в последние 6 ч междозового интервала [11]. По результатам исследования нифедипин SR/GITS, и амлодипин полностью отвечают требованиям к пролонгированным формам препаратов и обладают высокой эффективностью контроля АД на протяжении всех 24 ч.

Ранее осторожность в отношении безопасности дигидропиридиновых антагонистов кальция ассоциировалась с рефлекторной симпатикотонией вследствие избыточной вазодилатации при применении короткодействующих форм препаратов. Однако последние многоцентровые клинические исследования [3–5] показали, что при использовании пролонгированных форм нарастание концентрации препарата происходит постепенно, поэтому повышение активности СНС происходит в значительно меньшей степени, соответственно намного меньше вероятность появления побочных эффектов, в том числе и проаритмогенного (STONE) [12]. Сходные данные были получены и в рамках настоящего исследования – в обеих группах не произошло увеличения ЧСС и количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол на фоне терапии. Кроме этого, не было получено достоверного нарастания низкочастотного компонента спектра ВСР, в большей степени отражающего активности СНС, и симпатовагального индекса при оценке в покое в обеих группах. Это свидетельствует об отсутствии рефлектор-

ной симпатической активации при лечении данными препаратами. Следует отметить, что достоверное увеличение низкочастотного компонента спектра в пассивном ортостазе в группе нифедипина SR/GITS можно расценить как улучшение адаптивных реакций кровообращения в виде более выраженного рефлекторного ответа на ортостаз на фоне терапии [13]. В обеих группах наблюдали увеличение общей вариабельности ритма (SKONN) и показателей, в большей степени отражающих активность парасимпатической нервной системы (PNN50%), что имеет позитивное прогностическое значение и, возможно, свидетельствует о тенденции к снижению тонуса СНС и относительном повышении вагусного тонуса на фоне терапии [14, 15].

В терапии АГ особое внимание уделяется КЖ больных как одному из показателей эффективности антигипертензивной терапии. В ранее проведенных исследованиях амлодипин продемонстрировал сопоставимую с ингибиторами АПФ эффективность по влиянию на КЖ пациентов [16]. Благоприятное влияние нифедипина на КЖ пациентов было получено в исследовании эффективности и безопасности нифедипина SR/GITS у больных АГ [17]. В настоящем исследовании наблюдали достоверную положительную динамику самочувствия пациентов в обеих группах, что свидетельствует о сопоставимом положительном влиянии этих препаратов на КЖ и, что особенно важно, об отсутствии отрицательных сдвигов в самочувствии, что косвенно отражает побочные эффекты лечения.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о высоком и стабильном антигипертензивном эффекте нифекарда XL и нормодипина на протяжении суток, безопасности и благоприятном влиянии на КЖ пациентов. Кроме того, на фоне терапии в обеих группах лечения произошло улучшение показателей ВСР и суточного профиля АД, являющихся важными факторами риска прогрессирования и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако следует отметить, что в группе нифекарда XL отмечен более выраженный антигипертензивный эффект и более значимое улучшение показателей ВСР по сравнению с группой нормодипина. Кроме этого, целевое АД в группе пациентов, получавших нифекард XL, в большем проценте случаев было достигнуто при использовании стартовой дозы (30 мг) в сравнении с нормодипином (стартовая доза 5 мг).

Литература

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011–53.
2. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.
3. Brown M, Palmer C, Castaigne I et al. Morbidity and Mortality in Patients Randomized to Double-Blind Treatment with Long-Acting Calcium Channel Blockers or Diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
4. Major Outcomes in High Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–79.
5. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000 Nov; 18 (11): 1671.
6. Lombardi F, Terranova P. Hypertension and concurrent arrhythmias. *Curr Pharm Des* 2003; 9 (21): 1703–13.
7. Weir MR, Prisant LM, Papademetriou V et al. Antihypertensive therapy and quality of life. Influence of blood pressure reduction, adverse events, and prior antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 1996 Sep; 9 (9): 854–9.
8. Pickering T, James G. Determinants and consequences of the diurnal rhythm of blood pressure. *Am J Hypertens* 1993; 6 (pt. 2): 1665–95.
9. Леонова МВ, Демонина АВ, Малышева ЕА, Белоусов ЮБ. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД у больных с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 1999; 3: 36–9.
10. Kyngas H, Labdenpera T. Compliance of patients with hypertension and associated factors. *J Adv Nurs* 1999; 29: 832–9.
11. Ушаклова ЕА. Фармакологические свойства амлодипина – антагониста кальция последнего поколения. *Фарматека* 2004; 14 (91).
12. Gong L, Zhang W, Zhu Y et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.
13. Radaelli A, Bernardi L, Valle F, Leuzzi S et al. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension: effect of tilting. *Hypertension* 1994; 24: 556–63.
14. Chakko S, Mulingtopang RF, Huikuri HV et al. Alternations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993; 126: 1364–72.
15. Langewitz W, Ruddle H, Schachinger H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J* 1994; 127: 122–8.
16. Omvik P, Thaulow E, Herland OB et al. Double-blind, parallel, comparative study on quality of life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicentre study. *J Hypertens* 1993 Jan; 11 (1): 103–13.
17. Фамина ИГ и др. Новая форма нифедипина (нифекард XL) в лечении артериальной гипертензии. *Клин. фармакол. и тер.* 2003; 3.

БИОЛ
37

Влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертонией

Рус.
Рез. англ.Я.А. Орлова, Б.Д. Кулев, А.Н. Рогоза, А.Е. Кузьмина, В.М. Сербул, Ф.Т. Агеев
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, Москва

202-205

РЕФ

Резюме. С целью оценки эффективности и безопасности лечения больных артериальной гипертонией ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном и изучения влияния этой терапии на состояние магистральных сосудов обследованы 30 пациентов с АГ I–III стадии. Данная комбинированная терапия позволила добиться снижения систолического артериального давления (АД) со $166,9 \pm 22,8$ до $135,7 \pm 14,1$ мм рт. ст., диастолического АД – со $101,8 \pm 10,6$ до $84,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Пульсовое давление исходно составило $68,9 \pm 16,2$ мм рт. ст., после 12 нед лечения – $50,5 \pm 12,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). По данным объемной сфигмографии продемонстрировано уменьшение ригидности артерий. Скорость распространения пульсовой волны достоверно снизилась с $14,8 \pm 2,0$ до $14,1 \pm 1,9$ м/с. Симметричные изменения в жесткости сосудов наблюдались и по данным ультразвука высоких разрешений. Индекс жесткости β снизился почти на 25% – с $35,5 \pm 13,3$ до $26,8 \pm 16,3$, $p = 0,02$. Снижение жесткости общих бедренных артерий подтверждалось ростом их эластичности – коэффициент податливости имел отчетливую тенденцию к увеличению. Таким образом, применение эналаприла и оксодоллина сопровождается улучшением демпфирующей функции магистральных артерий уже в первые 3 мес лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, функциональное состояние магистральных артерий, эналаприл, оксодоллин.

Impact of combined therapy with the ACE inhibitor enalapril and the thiazide-type agent chlortalidone on the functional status of great arteries in outpatients with arterial hypertension

Ya.A. Orlova, B.D. Kulev, A.N. Rogozha, A.Ye. Kuzmina, V.M. Serbul, F.T. Ageyev

Summary. Thirty patients with grades 1–3 arterial hypertension were examine to evaluate in patients with arterial hypertension the effectiveness and safety of treatment in patients with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril and the thiazide-type diuretic chlortalidone and to study the impact of this therapy on the great arteries. This combined therapy could reduce systolic blood pressure (BP) from $166,9 \pm 22,8$ to $135,7 \pm 14,1$ mm Hg, diastolic BP from $101,8 \pm 10,6$ to $84,8 \pm 14,1$ mm Hg ($p < 0,001$). Baseline pulse pressure was $68,9 \pm 16,2$ mm Hg, after 12-week therapy, it was $50,5 \pm 12,2$ mm Hg ($p < 0,001$). Volumetric sphygmography demonstrated a reduction in arterial rigidity. The rate of pulse wave propagation significantly decreased from $14,8 \pm 2,0$ to $14,1 \pm 1,9$ m/sec. Symmetrical changes were also observed in the rigidity of vessels, as also evidenced by the data of high-resolution ultrasound. The rigidity β -index reduced by almost 25% – from $35,5 \pm 13,3$ to $26,8 \pm 16,3$; $p = 0,02$. The reduction in the rigidity of common femoral arteries was confirmed by a rise in their elasticity – the compliance coefficient clearly tended to increase. Thus, the use of enalapril and oxodoline improved the function of great arteries just within the first 3 months of therapy.

Key words: arterial hypertension, functional status of great arteries, enalapril, oxodoline.

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается самым распространенным и социально значимым сердечно-сосудистым заболеванием. Данные отечественных эпидемиологических исследований показывают, что стабильно повышенное артериальное давление (АД) имеют до 40% взрослого населения России и по этому показателю АГ опережает все другие болезни системы кровообращения вместе взятые, а Россия – все другие страны [1]. Однако социальная значимость этого заболевания определяется не столько рекордно большой распространенностью, сколько высоким риском развития осложнений АГ, ведущими из которых являются мозговой инсульт и инфаркт миокарда. По данным ВОЗ, частота смертельных инсультов в нашей стране достигает в среднем 230 и 140 случаев на каждые 100 тыс. мужского и женского населения соответственно, что ставит Россию на первое место в списке самых неблагоприятных по этому показателю стран [2]. Именно поэтому задекларированная во всех Рекомендациях главная цель лечения больных АГ – максимальное снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – для России становится особо актуальной.

В последние годы появилось большое количество данных, демонстрирующих существование тесной зависимости между частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений (инсультов, инфарктов) и состоянием

магистральных сосудов у больных АГ. Эти данные сформировали новые, более высокие требования к современным антигипертензивным средствам, которые должны не только эффективно снижать повышенное АД, но и оказывать ангио- и органопротективное действие. Ингибиторы АПФ – один из самых распространенных классов сердечно-сосудистых препаратов, уже зарекомендовали себя как мощное гипотензивное средство, однако скорость наступления и сила их ангиопротективных эффектов исследованы недостаточно.

В этой же связи возникает необходимость расширения арсенала доступных неинвазивных методик, дающих возможность выявлять начальные изменения в по-

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Всего больных	30
Женщин	17
Мужчин	13
Средний возраст, лет	$58,4 \pm 11,6$
АГ I стадии	11
АГ II стадии	10
АГ III стадии	9
Продолжительность АГ, лет	$13,8 \pm 8,4$
Среднее САД, мм рт. ст.	$166,9 \pm 22,8$
Среднее ДАД, мм рт. ст.	$101,8 \pm 10,6$
Длительность терапии, нед	12

ражаемых при АГ сосудах и оценивать динамику их состояния на фоне терапии.

Поэтому целью нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности лечения больных АГ ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидом, а также изучение влияния этой терапии на состояние магистральных сосудов.

Материал и методы

В исследование включены амбулаторные пациенты с АГ I–III стадии, мужчины и женщины старше 18 лет. Все пациенты ранее получали гипотензивную терапию, однако ни у кого из вошедших в исследование не был достигнут целевой уровень АД ($<140/90$ мм рт. ст.). Характеристика больных представлена в таблице.

Критериями исключения из исследования были вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда в предшествующие 3 мес, нарушение функции печени и почек, беременность, лактация, известная непереносимость ингибиторов АПФ, стеноз почечных артерий, прием ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензина II в предшествующие 2 нед.

АД измеряли после 3-минутного отдыха, сидя, на правой руке. Измерения проводили трижды. Регистрировали среднее арифметическое значение последних 2 измерений.

Критерием эффективности терапии считали достижение целевого уровня АД (ЦАД) – систолического АД (САД) менее 140 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) менее 90 мм рт. ст., а также снижение АД на 10 мм рт. ст. от исходного.

Исследование являлось открытым, последовательным, с титрованием дозы препаратов. В качестве основной терапии пациенты в течение 12 нед получали ингибитор АПФ эналаприл (энаренал, "Polpharma SA") и отечественный диуретик хлорталидон (оксодолин). На первом визите всем пациентам с умеренной и тяжелой гипертонией назначали энаренал (10 мг/сут) и оксодолин (12,5 мг/сут). Пациентам с мягкой АГ терапию начинали только с энаренала (5–10 мг/сут), в дальнейшем, при необходимости, присоединяли оксодолин. Всем пациентам дозы препаратов титровали индивидуально до достижения ЦАД. Средняя суточная доза энаренала составила $19,8 \pm 7,1$ мг, оксодолина – $16,5 \pm 8,6$ мг.

Помимо оценки АД в амбулаторных условиях у всех пациентов изучали демпфирующую функцию магистральных сосудов двумя методами.

УЗИ дистального сегмента общих бедренных артерий проводили на приборе EnVisor ("Philips") линейным датчиком L-12–3 по стандартной методике. Эластические свойства сосудистой стенки оценивали на основании анализа изменений геометрии сосуда под действием пульсового давления. Рассчитывали коэффициент податливости артерий и индекс жесткости β .

Коэффициент податливости (Compliance coefficient) = $\Delta A / \Delta P$ (мм²/кПа),

где ΔA – абсолютное изменение площади поперечного сечения артерии в систолу и диастолу, ΔP – пульсовое давление (ПАД) [3].

Индекс жесткости β (stiffness index β) = $\ln(\text{САД}/\text{ДАД}) / \text{ГД}/\text{D}$,

где D – диаметр общей бедренной артерии в диастолу, ГД – разница диаметров артерии в систолу и диастолу [4].

Объемную сфигмографию выполняли на приборе Vasera VS-1000 ("Fukuda Denshi", Япония). Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) определяли "лодыжечно-плечевым" способом [5]. В основе этой методики лежит регистрация сфигмограмм на 4 конечностях (с помощью манжет). СПВ рассчитывали автоматически по формуле:

$$\text{СПВ} = (\text{АЛ} - \text{АП}) / \text{Т},$$

где АЛ – длина сосуда от начала аорты до места наложе-

ния манжеты на голень. АП – длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на плечо. Т – время между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на голени.

Вычитанием расстояния от корня аорты до плеча из расстояния от корня аорты до лодыжки из конечного результата исключали время прохождения пульсовой волны по артериям мышечного типа. Таким образом, полученный показатель отражал скорость распространения пульсовой волны преимущественно по артериям эластического типа. Тем не менее СПВ, измеренная "лодыжечно-плечевым" способом, несколько выше, чем при измерении стандартным методом. При высокой степени корреляции данных, полученных обоими методами, величине 9 м/с при измерении классическим способом соответствует примерно 14 м/с по "лодыжечно-плечевой" методике [6]. Такая разница в значениях объясняется тем, что при расчете СПВ "лодыжечно-плечевым" способом фиксируется распространение пульсовой волны не только по аорте, но и по части бедренных артерий.

Проводимое **лабораторное обследование** включало в себя определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), креатинина, мочевины, глюкозы натощак, калия (K^+) и натрия (Na^+) в плазме крови.

Измерения АД проводили на иницирующем, титрационных и заключительном визитах. Все инструментальные и лабораторные исследования проводили исходно и через 3 мес терапии.

На заключительном визите проводили **субъективную оценку результатов лечения**. Пациентам и врачам предлагалось оценить переносимость и эффективность терапии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2002 и PASS 2000. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Из 30 больных завершили исследование 25; 2 пациента выбыли из-за кашля, 1 – из-за диспепсии и 2 по личным причинам.

Контроль АД

Комбинированная терапия ингибитором АПФ и мочегонным привела к значимому снижению АД во всей группе больных. Среднее САД снизилось со $166,9 \pm 22,8$ до $135,7 \pm 14,1$ мм рт. ст., ДАД – со $101,8 \pm 10,6$ до $84,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). ПАД исходно составило $68,9 \pm 16,2$ мм рт. ст., после 12 нед лечения – $50,5 \pm 12,2$ мм рт. ст.; $p < 0,001$ (рис. 1).

Достигли целевого уровня САД 18 пациентов, 16 – целевого уровня ДАД, по обоим показателям достигли целевого уровня 15 пациентов (рис. 2). Трое пациентов с легкой АГ достигли целевого уровня только на монотерапии ингибитором АПФ. Все 7 (23%) пациентов, не достигших целевого уровня САД, продемонстрировали его

Рис. 1. Эффективность терапии энареналом и оксодолином.

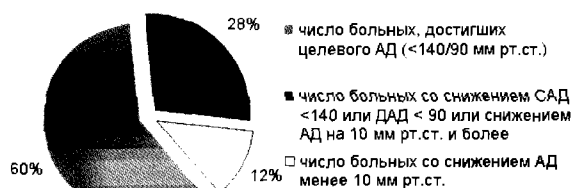


Рис. 2. Динамика АД на фоне терапии энуреналом и оксодолином.

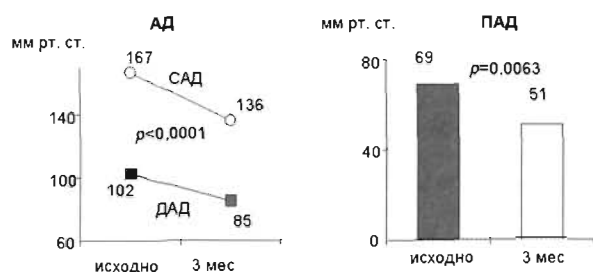


Рис. 3. Динамика биохимических показателей на фоне терапии энуреналом и оксодолином.

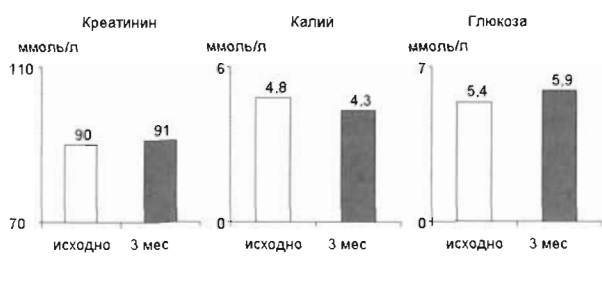


Рис. 4. Динамика СПВ на терапии энуреналом и оксодолином.

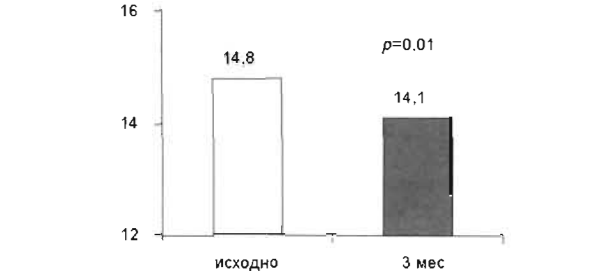
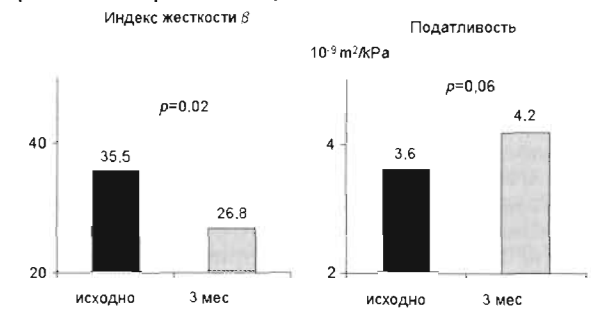


Рис. 5. Динамика жесткости и податливости артерий на фоне комбинированной терапии.



снижение больше чем на 10 мм рт. ст. Из 9 пациентов, которые не достигли целевого уровня ДАД, 6 продемонстрировали его снижение на 10 мм рт. ст. и более.

Биохимические показатели крови (калий, натрий, мочевины, креатинин, глюкоза) исходно были в пределах нормы и на фоне лечения значимо не менялись (рис. 3). ОХС в исследуемой группе был несколько выше нормальных значений ($5,87 \pm 0,87$ ммоль/л), однако после 12 нед терапии его уровень также не изменился ($5,82 \pm 0,80$ ммоль/л).

Переносимость препаратов у большинства пациентов была хорошей, за исключением 3 больных, 2 из которых на втором визите пожаловались на сухой кашель; у 3-го пациента на 4-й день приема ингибитора АПФ развилась диарея, которая прекратилась с отменой препарата и возобновилась при повторном назначении. Из 25 пациентов, закончивших исследование, 24 (96%) считали, что их самочувствие улучшилось, а 1 (4%) – что не изменилось. Эти 24 пациента хотели продолжить начатую терапию. Врачи были более строги в оценках. Они считали, что значимо улучшил свое самочувствие и должен продолжить прием подобранной терапии только 21 (84%) больной, остальные пациенты требуют коррекции лечения. В целом была продемонстрирована высокая приверженность пациентов к проводимой терапии.

Другой важнейшей задачей нашего исследования было оценить влияние 3-месячного курса терапии на **состояние магистральных сосудов**. По данным объемной сфигмографии мы видим уменьшение ригидности артерий. СПВ достоверно снизилась с $14,8 \pm 2,0$ м/с до $14,1 \pm 1,9$ м/с (рис. 4). Симметричные изменения в жесткости сосудов наблюдались и по данным УЗИ высоких разрешений. Индекс жесткости β снизился почти на 25% – с $35,5 \pm 13,3$ до $26,8 \pm 16,3$, $p = 0,02$ (рис. 5). В эксперименте показано, что кривая зависимости напряжение/растяжимость артериальной стенки подчиняется закону логарифма, таким образом, в формулу индекса β заложен математический аппарат, который уменьшает зависимость значений этого параметра от уровня АД и делает его актуальным для оценки динамики структурно-функционального состояния артериальной стенки.

Снижение жесткости общих бедренных артерий подтверждалось ростом их эластичности – коэффициент податливости имел отчетливую тенденцию к увеличению (см. рис. 5).

Обсуждение

Наиболее важным в оценке эффективности терапии больных с АГ является степень ее влияния на уровень АД. Именно адекватный контроль АД в значительной мере позволяет предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений и в конечном итоге увеличить продолжительность жизни пациентов.

Анализ результатов амбулаторных измерений АД выявил высокую гипотензивную активность комбинированной терапии энуреналом и оксодолином. В целом по группе уровень САД достоверно снизился на 18,6%, ДАД – на 16,6%. Все пациенты, закончившие исследование, либо достигли целевого уровня по САД, либо снизили его на 10 мм рт. ст. и более. Только 3 пациента из группы имели снижение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. и не перешли планку 90 мм рт. ст. Результаты представленной работы сопоставимы с данными, полученными в других исследованиях с подобным дизайном [7].

Особенно важно, что хороший общий антигипертензивный эффект энуренала и оксодолина сочетался с благоприятным влиянием на ПАД. Как известно, уровень ПАД является косвенным отражением тяжести патологических изменений в механических свойствах сосудистой стенки и достоверно коррелирует с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений [8, 9]. Исходя из данных исследования "PIUMA", при снижении ПАД менее 53 мм рт. ст. риск сердечно-сосудистой смертности снижается более чем в 6 раз [10]. В представленном исследовании 76% пациентов перешли на фоне лечения этот рубеж.

В современной ситуации контроль АД не может быть единственным критерием оценки результатов терапии. Большее значение начинают приобретать терапевтические технологии, обладающие органопротективным действием. В связи с этим в последние годы прослеживается тенденция к увеличению способов оценки состояния органов-мишеней. В частности, жесткость аорты, определяемая по скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны, показала себя независимым предиктором смертности гипертензивных пациентов [11]. Причем повышение СПВ на 4 м/с приводит к возрастанию риска фатального инсульта на 72% даже после поправки на "классические" факторы сердечно-сосудистого риска [12].

В представленном исследовании для определения демпфирующей функции магистральных сосудов поми-

мо ультразвука высоких разрешений использовался новый автоматизированный метод – объемная сфигмография, зарекомендовавшая себя как простой и надежный способ оценки СПВ.

Результатом 3-месячной комбинированной терапии было значимое уменьшение жесткости стенок магистральных сосудов. Достоверность этих данных подтверждает согласованность результатов, полученных разными методами – измерение АД (снижение ПАД), объемная сфигмография (уменьшение СПВ), ультразвуковое исследование (снижение индекса жесткости β и повышение коэффициента податливости).

Положительные эффекты комбинированной терапии на состояние магистральных сосудов в большей степени, вероятно, обусловлены блокирующим действием ингибиторов АПФ на тканевую РААС. Благоприятное влияние препаратов этой группы на функциональное и структурное ремоделирование сосудов отмечено во многих исследованиях [13]. Тот факт, что достоверное снижение жесткости артерий было достигнуто всего за 3 мес, свидетельствует о высокой тропности энаренала к тканям сосудистой стенки.

Следует отметить высокую степень безопасности, которая проявлялась биохимическим нейтралитетом и минимальным набором нежелательных явлений, а также положительную оценку врачами и пациентами результатов лечения. По окончании 3 мес около 80% больных, включенных в исследование, высказали намерение продолжить прием подобранной терапии.

Выводы

Комбинация ингибитора АПФ энаренала и тиазидоподобного диуретика оксодолина показала себя как эффективная и хорошо переносимая терапия больных АГ. Частота побочных явлений (как клинических, так и биохимических) при применении этой комбинации не превышает принятых границ безопасности.

Применение энаренала и оксодолина сопровождается улучшением демпфирующей функции магистральных артерий уже в первые 3 мес лечения.

СПВ, измеренная с помощью “лодыжечно-плечевого” метода, объективно отражает жесткость сосудистой

стенки и наряду с ультразвуковыми методами может быть использована для оценки эффективности терапии больных с АГ.

Литература

1. Распространенность артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПО-ХА, 2003 год. Азеев Ф.Т., Фамин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Кардиология. В печати.
2. Shkolnikov V et al. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s. *Lancet* 2001; 357: 917–21.
3. Gamble G, Zorn J, MacMahon S, Sharpe N. Estimation of arterial stiffness, compliance and distensibility from M-mode ultrasound measurements of the common carotid artery. *Stroke* 1994; 25: 11–6.
4. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovascular Res* 1987; 21: 678–87.
5. Миллягин В.А., Миллягина И.В., Грекова М.В., Абраменкова Н.Ю., Тотоуки Ямбе, Шин-ичи Нитта. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. *Функцион. диагностика*. 2004; 1: 33–9.
6. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K. Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Ханбалаева М.Н., Комкина Т.И. Ко-ренитек при лечении больных с умеренной и тяжелой формами гипертензивной болезни. *Тер. арх.* 2003; 8: 1–5.
8. Madhavan S, Ooi W, Alderman M. Relation of pulse pressure and reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395–401.
9. Benetos A, Safar M, Rudnicki A et al. Puls pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in French male population. *Ibid* 1997; 30: 1410–5.
10. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 983–8.
11. Blacher J, Asmar R, Djane S et al. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* May 1999; 33: 1111–7.
12. Laurent S, Katsabian S, Fassot C, Tropeano Al, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003 May; 34 (5): 1203–6.
13. Флоря В.Г., Беленков Ю.Н. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 1996; 12: 72–8.

БИОЛ
37Рус.
Рез. англ.

Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертонией в связи с использованием нолипрела

206-210

И.В.Логачева, И.В.Иванова, И.В.Цыпляшова, С.П.Кривилева, Л.В.Почепцова

Государственная медицинская академия, Республиканский диагностический центр, Ижевск

РЕФ

Резюме. Целью исследования явилось изучение влияния нолипрела на почечную гемодинамику и установление корреляционных взаимоотношений в сосудистых регионах сердце – почки. **Проведено** открытое рандомизированное исследование длительностью 6 мес, в которое были включены 35 больных артериальной гипертонией (АГ) I–II степени, в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $55,8 \pm 7,8$ года), мужчин 9, женщин 26. В процессе терапии осуществлялся контроль за уровнем артериального давления (АД), жесткостью крупных артерий, ремоделированием сердца, общим периферическим сопротивлением сосудов, показателями почечного кровотока. Все исследования проводили до и через 6 мес терапии.

Результаты. К концу 6-го месяца у 88,6% больных достигнут целевой уровень АД < 140/90 мм рт. ст. Отмечено достоверное положительное влияние препарата на процесс ремоделирования сердца – уменьшение толщины межжелудочковой перегородки (на 9,9%), относительной величины стенок (на 4,5%), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) на 9,5%, увеличением соотношения E/A с $0,8 \pm 0,07$ до $1,1 \pm 0,08$ ($p < 0,01$). Терапия нолипрелом способствовала снижению почечных индексов сопротивления (особенно на уровне устья почечных артерий и междолевых артерий почек) – RI уменьшился на 5,9 и 9,2% соответственно; $p < 0,01$, а Pi – на 2,5 и 9,7%; $p < 0,01$, снижению систолического/диастолического соотношения ($p < 0,01$), достоверному повышению скоростных показателей почечного кровотока. Установлена прямая зависимость почечных индексов периферического сопротивления от жесткости крупных артерий, среднего и пульсового АД, ИММЛЖ, общего периферического сосудистого сопротивления.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают факт наличия раннего сердечно-сосудистого ремоделирования (в первую очередь поражение важнейших органов-мишеней – сердца и почек) у больных мягкой и умеренной гипертонией. Терапия нолипрелом способствует снижению периферической резистентности крупных и мелких сосудов, уменьшению гипертрофии миокарда и восстановлению диастолической функции левого желудочка. Нолипрел улучшает почечный кровоток благодаря снижению периферического сосудистого сопротивления на уровне устья почечных артерий, ворот почки и внутрипочечных сосудов, что свидетельствует о ренопротективных свойствах препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сердечно-сосудистое ремоделирование, нолипрел.

Noliprel-induced cardiac and renal morphofunctional changes in patients with arterial hypertension

I.V. Logacheva, I.V. Ivanova, I.V. Tsypliyashova, S.V. Krivileva, L.V. Pocheptsova

Summary. The objective of the study was to examine the effects of noliprel on renal hemodynamics and to establish correlations in the vascular regions of the heart and kidneys. The authors performed a 6-month open randomized study that included 35 patients (9 males and 26 females) aged 40 to 65 years (mean $55,8 \pm 7,8$ years) who had grades 1 and 2 arterial hypertension (AH). Blood pressure (BP), the rigidity of large arteries, cardiac remodeling, total peripheral vascular resistance, and renal blood flow were monitored during therapy. All studies were performed before and 6 months after therapy.

Results: The target BP (< 140/90 mm Hg) was achieved in 88.6% of the patients by the end of the sixth month. The drug was found to have a positive effect on cardiac remodeling – reductions in the thickness of the interventricular septum (by 9.9%), the relative thickness of the walls (by 4.5%), the left ventricular myocardial mass index (LVMMI) (by 9.5%) and an increase in the E/A ratio from $0,8 \pm 0,07$ to $1,1 \pm 0,08$ ($p < 0,01$). Noliprel therapy decreased renal resistance indices (RI) (particularly at the level of the ostium of renal arteries and interlobar renal arteries) – RI reduced by 5.9 and 9.2, respectively ($p < 0,01$) and Pi decreased by 2.5 and 9.7% ($p < 0,01$), reduced the systolic/diastolic ratio ($p < 0,01$), and significantly increased renal blood flow velocities. There was a direct relationship of the renal indices of peripheral resistance to the rigidity of large arteries, mean and pulse BP, LVMMI, and total peripheral vascular resistance.

Conclusion. The results of the study confirm that there is an early cardiovascular remodeling (primarily damages to the most important target organs – the heart and kidneys) in patients with mild and moderate hypertension. Noliprel therapy reduced the peripheral resistance of large and minor vessels, diminished myocardial hypertrophy, and recovered left ventricular diastolic function. Noliprel improves renal blood flow due to diminished peripheral vascular resistance at the level of the ostium of renal arteries, the renal portal and intrarenal vessels, which suggests that the drug has renal protective properties.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular remodeling, noliprel.

Современный этап исследования эффективности антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертонией (АГ) предполагает не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и учитывает преимущественное их влияние на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования [1]. Действительно, степень поражения органов-мишеней определяет риск развития сердечно-сосудистых осложнений [2]. Перспективы в области эффективной антигипертензивной терапии вновь (как и в 60–80-х годах прошлого столетия) связываются с необходимостью комбинированной терапии у большинства пациентов. В отличие от прошлых лет в настоящее время врач располагает современными комбинациями препаратов, обеспечивающими воздействие на основные патофизиологические механизмы гипертензии: натрий-объемзависимый и регулирующий состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В связи с этим определенное значение приобретает изучение динамики морфофунк-

циональных показателей сердца и почек у больных АГ после применения фиксированной низкодозовой комбинации, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретик. Многочисленными международными и отечественными клиническими исследованиями, проводимыми в течение последних десяти лет, установлена высокая эффективность первой низкодозовой комбинации периндоприла (2 мг) и индапамида (0,625 мг) у больных мягкой и умеренной АГ, обеспечивающей у 80% больных целевой уровень АД [3–8]. Тем не менее важнейшим критерием эффективности антигипертензивных препаратов является уменьшение прогрессирования заболевания на уровне сосудистых регионов сердца и почек. В ряде исследований по нолипрелу продемонстрировано достоверное снижение гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [9–11]. Кроме того, показано корригирующее влияние нолипрела на нарушенную микроциркуляцию [12–14]. Однако практически отсутствуют публикации, связанные с влиянием

Таблица 1. Динамика АД, ЖКА и ЧСС у больных АГ

Неделя лечения	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Среднее АД, мм рт. ст.	Пульсовое АД, мм рт. ст.	ЖКА, мм рт. ст./мл	ЧСС уд./мин
Здоровые лица	126,1±2,4	80,3±2,0	87,3±1,9	43,1±1,79	0,67±0,08	72,0±1,8
0	165,4±3,5#	92,5±2,1	116,8±2,5#	73,9±2,3#	0,96±1,2#	72,8±1,8
4	147,5±1,98	89,5±2,1	108,8±1,4	58,1±2,1	0,83±0,9	70,5±1,8
24	130,1±2,3*	80,7±1,3*	97,1±1,8*	49,3±1,8*	0,74±0,3*	71,1±1,9

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых.

Таблица 2. Динамика морфофункциональных показателей сердца в ходе терапии нолипрелом

Показатель	Здоровые лица	АГ I–II степени		Δ%
		исходно	через 6 мес	
КДР, мм	50,3±1,42	51,2±0,98	49,8±0,79	-2,7
КСР, мм	30,2±0,9	33,7±0,96	33,1±0,73	-1,7
КДО, мл	102,1±3,4	127,0±3,1	108,6±5,3	-14,5
КСО, мл	38,5±7,4	50,3±6,5	42,8±7,7	-14,9
ФВ, %	67,2±2,4	64,9±1,1	65,7±1,0	1,2
ОПСС, $\text{дин} \times \text{с} \times \text{с}^{-5}$	1501±143	2186±166	1883±200	-13,8
ММЛЖ, г	139,9±7,3	180,9±7,4	157,1±6,5	-13,1
ИММЛЖ, $\text{г}/\text{м}^2$	85,9±1,8	116,4±1,6#	106,1±1,7*	-9,5
ТМЖП, мм	7,2±0,38	9,7±0,48#	8,7±0,39*	-9,9
ЗСЛЖ, мм	7,2±0,38	9,5±0,83#	9,1±0,47	-3,7
ОТС	0,38±0,03	0,44±0,01#	0,42±0,02**	-4,5

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ по сравнению группой здоровых.

нолипрела на состояние кровообращения в почках. Целью исследования явилось изучение влияния нолипрела на почечную гемодинамику и установление корреляционных взаимоотношений в сосудистых регионах сердца – почки.

Проведено открытое рандомизированное исследование длительностью 6 мес, в которое были включены 35 больных АГ I–II степени, в возрасте от 40 до 65 лет ($55,8 \pm 7,8$ года), мужчин 9 (25,7%), женщин 26 (74,3%). Давность заболевания составляла от 1 года до 15 лет (в среднем $7,5 \pm 0,9$ года). За 5 дней до включения больного в исследование отменяли предшествующую антигипертензивную терапию. Нолипрел ("Сервье", Франция) назначали утром по 1 таблетке (периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг). При отсутствии клинического эффекта через 3 мес терапии дозу нолипрела увеличивали до 2 таблеток в сутки.

В работу не включали пациентов при наличии в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенного инсульта, хронической сердечной недостаточности (III–IV функциональный класс), нарушений ритма сердца и проводимости, сахарного диабета, пороков сердца, нарушений функции печени и почек, гиперчувствительности к ингибиторам ИАПФ в анамнезе. У 20 здоровых лиц (средний возраст $53,2 \pm 6,2$ года) оценивали исходное состояние внутрисердечной и почечной гемодинамики.

Контроль за уровнем АД осуществляли на основании динамики систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), расчета среднего АД [среднее АД = $\text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД})/3$] и пульсового давления (пульсовое АД = САД – ДАД). Жесткость крупных артерий (ЖКА) оценивали как соотношение пульсового АД к ударному объему. В ходе лечения оценивали динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) проводили на аппарате "ALOCA-4000" (Япония) по стандартной методике. В М-режиме измеряли конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). По известным формулам определяли КДО и КСО, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ; общее периферическое сопротивление (ОПСС). Относительную величину стенок вычисляли по формуле: $\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС})/\text{КДР}$. Расчет массы

миокарда ЛЖ (ММЛЖ) осуществлялся по формуле: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗС ЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$ (Devereux, S.Alonso). Индекс ММЛЖ определяли как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела (D. Dubois). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам параметров трансмитрального кровотока. Определяли максимальную скорость раннего диастолического потока (Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (А), отношение Е/А, время изоволюметрической релаксации ЛЖ (IVRT), время замедления скорости раннего диастолического потока (DTE).

УЗДГ сосудов почек проводили в горизонтальном положении больного на аппарате "ALOCA-4000" (Япония), с применением цветового доплеровского картирования и импульсной волновой доплерографии конвексным датчиком 3,5 МГц при угле сканирования не более 60° . Кровоток в почечной артерии (ПА) оценивали на уровне устья ПА, ворот почки и междолевой артерии каждой почки, затем данные усредняли. По ходу ПА (от устья к дистальным отделам) в спектральном доплеровском режиме оценивали следующие линейные показатели: пиковую систолическую скорость кровотока (Vs), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Ved), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (Vmean), систолодиастолическое отношение скоростей (s/d), показатели периферического сопротивления: индекс пульсации (Pi), индекс периферического сопротивления (Ri) [15]. Расчеты производились по формулам: $s/d = \text{Vs}/\text{Ved}$, $\text{Pi} = (\text{Vs} - \text{Ved})/\text{Vmean}$; $\text{Ri} = (\text{Vs} - \text{Ved})/\text{Vs}$, где Vs – пиковая систолическая скорость кровотока, Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, Vmean – усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

Все исследования проводили до и через 6 мес терапии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 98. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий t Стьюдента. Взаимосвязь параметров оценивали путем расчета коэффициента корреляции r. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика основных параметров диастолической функции ЛЖ

Показатель	Здоровые лица	АГ I–II степени		Δ%
		исходно	через 6 мес	
VE, см/с	77,0±2,5	59,2±5,6	65,8±3,4	11,1
VA, см/с	45,0±2,5	68,3±4,7	61,7±5,6	-9,6
E/A	1,7±0,07	0,8±0,07#	1,1±0,08**	32
IVRT, мс	68,5±0,3	103,8±6,8	80,8±9,4	-22,1
DTE, мс	159,0±6,7	220,7±7,2	173,5±6,7	-21,3

Таблица 4. Динамика показателей почечного кровотока под влиянием терапии нолипрелом

Показатель	Здоровые лица	АГ I–II степени		Δ%
		исходно	через 6 мес	
Устье почечных артерий				
Ri	0,62±0,03	0,67±0,02#	0,63±0,02**	-5,9
Pi	1,12±0,04	1,16±0,1#	1,13±0,06*	-2,5
S/d	2,24±0,13	3,1±0,17#	2,6±0,08**	-16,1
Vs, см/с	72,0±2,5	56,1±2,15	68,45±1,31*	+22,2
Vd, см/с	36,5±1,05	25,6±1,3#	32,1±0,9*	+25,2
Vmean, см/с	51,6±2,96	35,5±3,06	40,8±2,16	+15,1
Ворота почек				
Ri	0,59±0,04	0,65±0,04#	0,62±0,03**	-4,5
Pi	1,1±0,06	1,17±0,08#	1,13±0,1*	-3,4
S/d	2,43±0,1	2,91±0,22#	2,85±0,2	-2,06
Vs, см/с	48±2,3	53,91±1,72	57,51±1,6	+6,6
Vd, см/с	20,2±3,1	18,6±2,88	20,8±1,04	+11,8
Междолевые артерии почек				
Ri	0,58±0,03	0,65±0,02#	0,59±0,04**	-9,2
Pi	1,0±0,12	1,12±0,13#	0,92±0,16**	-9,7
S/d	2,45±0,15	2,54±0,09#	2,32±0,13**	-8,6
Vs, см/с	34±3,2	31,47±2,56	34,7±1,02	+10,2
Vd, см/с	13,3±2,5	11,2±0,88	13,9±0,8*	+24,1
Vmean, см/с	21±3,81	19,9±1,23	21±0,29	+5,5

Таблица 5. Корреляционная зависимость между почечными индексами периферического сопротивления и некоторыми показателями центральной гемодинамики

Показатель	Устье почечных артерий				Междолевые артерии почек			
	Pi		Ri		Pi		Ri	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Среднее АД	0,6	0,001	0,34	нд	0,79	0,001	0,42	<0,05
Пульсовое АД	0,7	0,001	0,3	нд	0,37	нд	0,38	нд
ЖКА	0,58	0,001	0,42	<0,05	0,56	0,001	0,43	<0,05
E/A	-0,5	0,01	-0,3	нд	-0,32	нд	-0,54	0,01
ИММЛЖ	0,52	0,01	0,4	<0,05	0,59	0,001	0,52	0,01
ОТС	0,21	нд	0,33	нд	0,31	нд	0,29	нд
ОПСС	0,88	0,001	0,72	0,001	0,86	0,001	0,82	0,001

Примечание. нд – недостоверно.

Результаты и обсуждение

Результаты динамики уровня АД (САД, ДАД, среднего АД и пульсового АД), ЖКА и ЧСС больных АГ и группы здоровых лиц представлены в табл. 1. У больных АГ исходные цифры САД, ДАД, среднего и пульсового АД составляли соответственно 165,4±3,5; 92,5±2,1; 116,8±2,5 и 73,9±2,3 мм рт. ст., т.е. отражали умеренную степень гипертензии. ЖКА у больных АГ достоверно превышала аналогичный показатель в группе здоровых. ЧСС находилась в пределах нормальных значений. Из 35 пациентов с АГ I–II степени на фоне лечения нолипрелом у 20 (57,2%) к концу 4-й недели лечения достигнут уровень АД<140/90 мм рт. ст., у 4 (11,4%) больных в связи с необходимостью достижения целевого уровня АД к концу 3-го месяца доза нолипрела была увеличена в 2 раза. К концу 6-го месяца у 31 (88,6%) больного достигнут целевой уровень АД.

Важным критерием, отражающим влияние препарата на мелкие и крупные артерии, является динамика среднего АД, пульсового АД и ЖКА. О ригидности крупных артерий свидетельствовало достоверное по сравнению со здоровыми лицами исходное повышение пульсового АД и ЖКА (см. табл. 1). В процессе лечения нолипрелом регистрировалось снижение ригидности стенок круп-

ных артерий (пульсовое АД снизилось на 23,4%; $p<0,05$; ЖКА – на 22,9%; $p<0,05$). Среднее АД как показатель резистентности мелких артерий также уменьшилось по сравнению с исходным на 16,8% ($p<0,05$). ЧСС в ходе терапии существенно не изменялась.

В процессе терапии нолипрелом отмечено положительное влияние препарата на процесс ремоделирования сердца (табл. 2). Так, к 6-му месяцу терапии наблюдали достоверное уменьшение ТМЖП (на 9,9%), ОТС (на 4,5%), ИММЛЖ (на 9,5%). При этом необходимо отметить наличие нормальной геометрии ЛЖ у 15 (42,8%) пациентов, концентрического типа ремоделирования у 18 (51,4%) человек, у 2 больных зарегистрирован эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ. Через 6 мес курсовой терапии нолипрелом увеличилось число больных с нормальной геометрией ЛЖ до 25 человек (на 27,9%). Параллельно отмечено существенное снижение ОПСС на 13,8%. Что касается диастолической функции, то исходно у 22 (63,8%) больных АГ наблюдали "нерестриктивный" (гипертрофический) тип дисфункции, с уменьшением отношения $E/A<1$, увеличением $IVRT>90$ мс и $DTE>220$ мс (табл. 3). Под влиянием антигипертензивной терапии отмечено уменьшение "гипертрофического" типа диастолической дисфункции, что было

обусловлено достоверным увеличением отношения пиков скоростей трансмитрального потока, снижением исходно высоких показателей времени изоволюметрического расслабления и раннего диастолического наполнения. Одновременно установлена обратная корреляция между соотношением пиковых скоростей (Е/А) и пульсовым АД ($r=-0,42$; $p<0,05$), Е/А и жесткостью крупных артерий ($r=-0,54$; $p<0,001$), а также зарегистрирована прямая связь между ЖКА и ИММЛЖ ($r=0,85$; $p<0,001$), ЖКА и ОПСС ($r=0,92$; $p<0,001$).

Антигипертензивная терапия нолипрелом сопровождалась улучшением почечной гемодинамики (табл. 4). Исходно у больных АГ I–II степени наблюдали достоверное уменьшение скоростных показателей кровотока (по сравнению со здоровыми лицами) как на уровне устья почечных артерий и ворот почек, так и на уровне внутрипочечного кровотока (междолевые артерии). Помимо того, зарегистрированы высокие индексы почечного периферического сопротивления. Терапия нолипрелом способствовала значимому снижению индексов сопротивления (особенно на уровне устья почечных артерий и междолевых артерий почек) – R_i уменьшился на 5,9 и 9,2% соответственно; $p<0,01$, а P_i – на 2,5 и 9,7%; $p<0,01$. Одновременно определилось снижение систолического соотношения ($p<0,01$). Адекватное (под влиянием терапии нолипрелом) снижение индексов почечного сопротивления сопровождалось достоверным повышением скоростных показателей почечного кровотока, как в устье почечных артерий (V_d увеличилась на 25,2%; $p<0,05$), так и в междолевых артериях (V_d увеличилась на 24,1%, $p<0,05$). Установлена прямая зависимость почечных индексов периферического сопротивления от ЖКА, среднего АД, пульсового АД, ИММЛЖ, ОПСС (табл. 5).

Результаты проведенного исследования подтверждают факт наличия раннего сердечно-сосудистого ремоделирования (в первую очередь поражение важнейших органов-мишеней – сердца и почек) у больных мягкой и умеренной гипертензией. На сегодняшний день является доказанным наличие повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы у больных АГ и связанной с ней системностью поражения [16, 17]. В целом ряде исследований было установлено, что блокада активности ангиотензина II ИАПФ периндоприлом приводит к уменьшению массы гипертрофированного миокарда, блокированию ремоделирования и скорости прогрессирования атеросклеротического сосудистого поражения [18, 19]. В то же время известно, что терапия индапамидом также способствует регрессии гипертрофии миокарда вследствие снижения активности АПФ в плазме крови и миокарде [20], а также оказывает прямое вазодилатирующее действие как за счет блокады потенциалозависимых кальциевых каналов [21, 22], так и посредством увеличения синтеза эндотелиального простациклина [23, 24].

В процессе лечения нолипрелом уже к 4-й неделе лечения у 57,2% больных отмечено достоверное снижение АД, сопровождаемое уменьшением ригидности стенок крупных артерий и снижением резистентности мелких артерий. Через 6 мес терапии фиксированной низкодозовой комбинацией целевой уровень АД был достигнут у 88,6% больных. В отношении влияния нолипрела на ИММЛЖ наше исследование оказалось созвучным с другими клиническими работами [9, 10, 25], показавшими способность низкодозовой комбинации уменьшать гипертрофию ЛЖ. Одновременно было установлено улучшение диастолического расслабления миокарда после 6-месячного назначения нолипрела. У больных АГ I–II степени выявлено достоверное (по сравнению с группой здоровых лиц) нарушение кровоснабжения на уровне почек, с одновременным повышением индексов периферического сопротивления и систолического соотношения. Нолипрел достоверно уменьшал сопротивление в сосудистых реги-

НОВОЕ

Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0.625 мг

**ЕДИНСТВЕННАЯ
НИЗКОДОЗОВАЯ
КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ АГ В
КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА
ПЕРВОГО ВЫБОРА**

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

*за счет двойного
фармакологического
действия*

ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

*благодаря низким дозам
компонентов*

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

*простой режим дозирования –
1 таблетка в день*



Нолипрел®
ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг
+ ИНДАПАМИД 0.625 мг

**В случае более
тяжелого течения АГ –
НОЛИПРЕЛ форте**

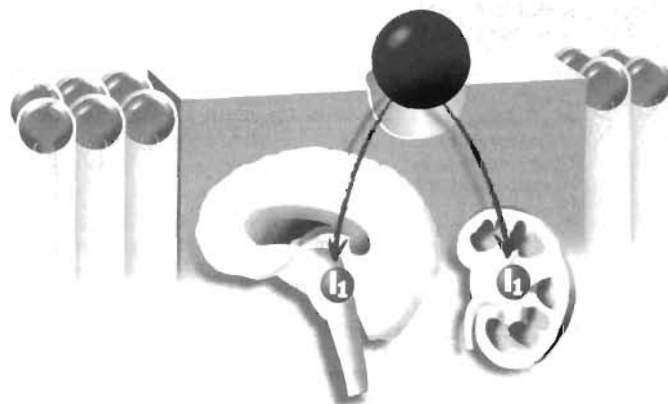


онах почки и приближал показатели индексов периферического сопротивления в почечных артериях у больных АГ к нормативным показателям группы здоровых лиц.

Таким образом, проведенное исследование позволяет говорить о позитивном (нормализующем) влиянии нолипрела на морфофункциональные показатели сердца и почек у больных АГ I–II степени. Снижение АД, по-видимому, связано с уменьшением как общего периферического сосудистого сопротивления (снижение ЖКА и мелких сосудов), так и с уменьшением ригидности сосудов почек, повышением скоростных показателей в почечных артериях и внутривисцеральных сосудах, что указывает на ренопротективные свойства препарата.

Литература

1. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Сердце. 2002; 1 (5): 228–31.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011–53.
3. Оганов Р.Г., Небиридзе Д.В. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология. 2004; 3: 66–9.
4. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to moderate hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 1097–110.
5. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chastang C. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as the first-line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertension 2000; 18: 327–37.
6. Chamudet X, Phong Chau N, De Champvallins M. Very-low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg combination gives higher response and normalization rates than losartan 50 ug in the treatment of essential hypertension. Am J Hypertension 2000; 4: 140 A.
7. Morgan T, Anderson A. Low-dose combination therapy (perindopril, indapamide) compared with irbesartan monotherapy. J Hypertension 2001; 19 (Suppl. 2): 235.
8. Галеева З.М., Галеевич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2003; 9 (6): 221–4.
9. De Luca N, Safar ME. Efficacy of a very-low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients: the REASON project. J Hypertension 2002; 20 (4).
10. Asmar R, London G, Benetos A et al. The REASON project: blood pressure evaluation. Am J Hypertension 2001; 14: 115A.
11. Asmar R, London GM, O'Rourke ME et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients. A comparison with atenolol. J Hypertension 2001; 38: 922–6.
12. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Treatment based on low-dose combination of perindopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic patients. J Hypertension 2002; 15: 21A–22A.
13. Rakusan K, Cicuttì N, Maurin A et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Microvasc Res 2000; 59: 243–54.
14. Hayakawa H, Coffee K, Raij L. Endothelial dysfunction and cardio-renal injury in experimental salt-sensitive hypertension. Effect of antihypertensive therapy. Circulation 1997; 96: 2407–13.
15. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология М.: Реальное время, 2003.
16. Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность 2002; 3 (1): 7–11.
17. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни. Сердечная недостаточность 2002; 3 (1): 12–4.
18. Махалкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самоиленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология. 2003; 5: 60–6.
19. Чазова И.Е. Российская многоцентровая программа ПРИЗ – изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике. Consilium medicum. 2002; 4 (3): 125–9.
20. Bocker W, Hupf H et al. Effects of indapamid in Rats with Pressure overload Left ventricular Hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 973–8.
21. Del Rio M, Chulia T, Merchan-Perez A et al. Effects of indapamide on atherosclerosis development in cholesterol fed rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 973–8.
22. Mirrioneau J, Savineau JP, Mirrioneau C. Effects of indapamide on the electromechanical properties of rat miometrium and rat portal vein. J Pharmacol Exp Thear 1986; 236: 519–25.
23. Juaguerro DC, Schini VB, Vanhoutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-depend production of cyclic guanosin monophosphate by bradykinine in the canine femoral artery. Am Heart 1991; 122 (2): 1204–9.
24. Richard V, Joannides R, Henry JP et al. Fixed-dose combination of perindopril with indapamide in spontaneously hypertensive rats: haemodynamic, biological and structural effects. Hypertension 1996; 14 (12): 1447–57.
25. Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Семенова Н.В. и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология. 2004; 5: 48–53.



Антигипертензивная терапия выбора больных метаболическим синдромом¹⁻⁴

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;82:50-65.
2. Моисев С.В., Фокин В.В., Зайцева Л.И., Шилова Е.М. Клин. Фарм. Тер. 2003;3:50-54.
3. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argento L, Vecchiarelli C, Trimarco B. J. Hypertens. 2000;18:1515-1522.
4. Dalicchio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. Press Med. 1991;20:1265-1271.
5. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Рос. Кард. Журнал. 2003;2:53-57.
6. Mrozy M, Vandeleene B, Ketselslegers J.M., Lambert A.E. Am. J. Cardiol. 1988;61:910-949.

АЛЬБАРЕЛ® (рилменидин) — селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов продолговатого мозга и эпифиза почечных канальцев. **Состав и форма выпуска:** 10, 20 и 30 таблеток, содержащих по 1 мг рилменидина. **Показания к 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). **Предупреждение:** 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 антиадреналиновая активность Альбарела может быть снижена. **Номер и дата регистрации:** П N 013071/01-2001 от 18.08.01

Качество жизни у больных гипертонической болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с атенололом

Ю.Р.Кашерининов, А.А.Шаваров, С.В.Виллевалде,
А.О.Конради, Е.В.Шляхто
НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

Резюме. В работе оценивалось влияние 26-недельной терапии рилменидином в дозе 1–2 мг в сутки и атенололом в дозе 50–100 мг в сутки на показатели качества жизни, определяемого по шкале SF-36, у 51 пациента с гипертонической болезнью в ходе рандомизированного сравнительного контролируемого открытого исследования в параллельных группах. Отмечено улучшение большинства показателей качества жизни на фоне монотерапии обоими препаратами. При этом на фоне лечения атенололом выявлено ухудшение некоторых сфер качества жизни, касающихся социальной и эмоциональной роли, чего не наблюдалось в группе пациентов, получающих рилменидин, при минимальном числе побочных эффектов терапии, которые не требовали ее отмены или коррекции дозы.

Ключевые слова: качество жизни, рилменидин, атенолол, гипертоническая болезнь.

Life quality in hypertensive patients during therapy with rilmenidine versus atenolol

Yu.R. Kasherininov, A.A. Shavarov, S.V. Villevalde, A.O. Konradi, Ye.V. Shlyakhto

Summary. The paper evaluates the impact of 26-week therapy with rilmenidine in a dose of 1–2 mg daily and with atenolol in a dose of 50–100 mg daily on life quality parameters determined by the SF-36 scale in 51 patients with essential hypertension during an open randomized controlled study in parallel groups. Most life quality parameters were found to improve during monotherapy with both drugs. Whereas there was a deterioration in some life quality subspheres (social and emotional) during atenolol therapy, which was not observed in a group of patients receiving rilmenidine where there were minimal adverse reactions that did not require discontinuance of therapy or correction the dose.

Key words: life quality, rilmenidine, atenolol, essential hypertension.

Введение

Современная терапия артериальной гипертензии (АГ) направлена прежде всего на предотвращение сердечно-сосудистых катастроф. Однако для достижения этой цели необходимо решение целого ряда тактических задач, таких как ослабление симптоматики АГ и снижение частоты эпизодов проявления симптомов, что способствует улучшению качества жизни (КЖ). Отсутствие нежелательных сдвигов в различных сферах КЖ является залогом успешного лечения АГ, в первую очередь за счет хорошей приверженности к такому лечению [1].

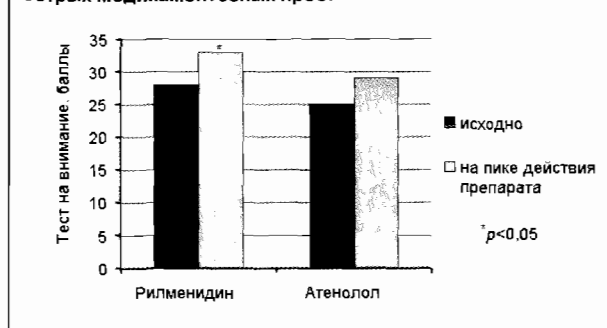
Несомненно важное значение при оценке показателей КЖ играют как его изменение под влиянием заболевания по сравнению со здоровой сопоставимой популяцией (другие жители страны), так и его модификация под влиянием терапии. Оценка такого параметра, как КЖ, у отдельного пациента с АГ, подвергается критике как слишком субъективная. Однако большинство опросников для определения КЖ включает в себя шкалы, отличающиеся высокой внутренней согласованностью (коэффициент согласованности по

Динамика показателей КЖ на фоне терапии рилменидином и атенололом (%)

Показатель	Рилменидин, n=27		Атенолол, n=24		Основная популяция жителей России, 1998 г. [11]
	до терапии	26 нед	до терапии	26 нед	
Физическая функция	68,6	74,3	69,4	75,8	92,5
Физическая роль	47,7	53,1	49,4	56,3	69,5
Физическая боль	60,7	67,2	61,4	66,9	75,6
Общее здоровье	59,1	65,7	60,2	67,1	67,8
Жизнеспособность	63,4	69,5	64,7	70,2	56,6
Социальная роль	74,7	68,8	75,4	63,2*	76,6
Эмоциональная роль	65,7	60,4	67,3	58,4*	65,6
Психическое здоровье	70,4	74,8	71,2	75,8	60,8
RCI	2,3	2,1	2,2	2,0	Нет данных

Примечание. * – $p < 0,05$.

Динамика результатов оценки уровня внимания в ходе острых медикаментозных проб.



данным статистического анализа Кронбаха составляет 0,7–0,8 и выше) и воспроизводимостью (коэффициент 0,7–0,9 и выше), что приближает их по объективности к таким показателям, как оценка строгих конечных точек в клинических исследованиях [2]. Из клинических аспектов при оценке КЖ следует учитывать влияние установления диагноза АГ на повседневную жизнь больного, в том числе установление инвалидности, использование большими специальными диетами и других немедикаментозных методов лечения, включая лечебную физкультуру, и влияние на КЖ побочных эффектов терапии антигипертензивными препаратами [3]. В последние годы внимание кардиологов привлечено к относительно новой группе препаратов центрального действия – селективным агонистам I_1 -имидазолиновых рецепторов, которые, по данным исследователей, лишены многих побочных эффектов, характерных для клонидина, не уступая ему по антигипертензивному эффекту [4, 5]. При этом влияние данной группы препаратов на КЖ изучено недостаточно. **Целью** настоящего исследования явилась оценка динамики показателей КЖ у больных гипертонической болезнью (ГБ) в ходе 26-недельной монотерапии агонистом имидазолиновых рецепторов рилменидином в сравнении с β -адреноблокатором атенололом.

Материал и методы

В исследование включен 51 пациент с ГБ II стадии обоего пола в возрасте от 40 до 55 лет. У всех больных диагностирована мягкая или умеренная АГ (рекомендации ВНОК) [6]. Подробная характеристика групп больных, критерии включения в исследование приведены нами в предшествующих публикациях [7, 8]. Лиц с симптоматической АГ в исследование не включали. Все больные не получали антигипертензивной терапии в течение 14 дней до начала терапии исследуемыми препаратами. В дальнейшем больные рандомизированы в группы методом асимметричной монеты. После проведения острых лекарственных тестов с интервалом в 5 сут с каждым препаратом в режиме перекрестного исследования 1-я группа (27 больных) получала рилменидин (альбарел, "EGIS AO") в дозе 1 мг/сут, 2-я группа (24 пациента) получала атенолол (тенормин, "AstraZeneca") в дозе 50 мг/сут. Препараты

назначали однократно в сутки в утреннее время с 8.00 до 10.00. Группы были сходными в отношении возраста, пола, давности АГ, курения, наличия избыточной массы тела и признаков атеросклеротического поражения сонных артерий. Дальнейший дизайн исследования предусматривал амбулаторную терапию на протяжении 26 нед. Через 4 нед монотерапии проводили первый амбулаторный визит, в ходе которого в случае недостижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) доза принимаемого препарата увеличивалась до 2 мг/сут для рилменидина и 100 мг/сут для атенолола. Второй амбулаторный визит проводили через 12 нед после рандомизации с целью оценки переносимости и анализа побочных эффектов препаратов.

Исходно и на пике концентрации препаратов (через 2–3 ч после приема) проводили оценку функции внимания по методике "красно-черные таблицы".

Оценку КЖ проводили дважды – до назначения препаратов в конце периода "wash-out" и через 26 нед терапии. Для оценки КЖ использовали русифицированную версию опросника SF-36, более 10 лет используемого во многих центрах [9–11]. Анализировали 8 шкал опросника – физической роли (RP), физической функции (PF), физической боли (BP), социальной роли (SF), жизнеспособности (VT), общего здоровья (CH), эмоциональной роли (RE) и психического здоровья (MH). Показатели по шкалам оценивали в процентах от 100. Проводили также определение интегрального показателя RCI (Response Consistency Index) с помощью методики суммиции различных шкал и строк согласно принятой методике (www.qualitymetric.com).

При оценке КЖ наибольшее значение имеют шкалы опросника SF-36 MH, VT, CH и PF. Физическая функция предусматривает возможность выполнения нагрузок разных уровней – от бытовых до занятий спортом без каких-либо ограничений. Физическая роль определяет возможность выполнения типичной для данного возраста и социального статуса работы. Физическая боль любой локализации оценивается по степени ограничения обычной активности пациента. Шкала общего здоровья предусматривает самооценку состояния здоровья в прошлом, настоящем и в возможной перспективе. Шкала жизнеспособности оценивает субъективное восприятие энергичности – от постоянной утомляемости большую часть времени суток до постоянного ощущения прилива сил. Социальная роль отражает наличие и выраженность, а также отсутствие препятствий для полноценного общения с семьей, друзьями и в профессиональной среде. Шкала эмоциональной роли отражает влияние эмоционального статуса пациента на повседневную деятельность и общение с окружающими. Наконец, шкала психического здоровья отражает наличие или отсутствие признаков невротизации, депрессивного состояния или же ощущение счастья, душевного равновесия.

Оценивали также развитие побочных эффектов терапии на 4, 12 и 26-й недели наблюдения. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 5,0.

Результаты

Средний возраст пациентов 1-й группы (рилменидин) составил 49,1 года, 2-й группы (атенолол) – 48,4 года. Соотношение мужчин и женщин в 1-й группе было 12/15, во 2-й – 11/13. Давность АГ составила соответственно 5,7 и 5,9 года. Курили 8 больных в 1-й группе и 7 – во 2-й. Индекс массы тела выше 30 кг/м² отмечен у 5 пациентов, принимавших рилменидин, и у 4 в группе атенолола.

Увеличение дозы препарата через 4 нед после рандомизации потребовалось у 9 пациентов, принимавших атенолол, и у 4, получавших рилменидин. К концу наблюдения целевой уровень артериального давления (АД) не был достигнут у 3 больных в каждой группе. Побочные эффекты развились у 2 (7,4%) больных 1-й группы – головная боль и сухость во рту, а также у 6 (25,0%) больных 2-й группы – брадикардия менее 50 уд/мин в покое в 3 случаях, мышечная слабость, боли в ногах и нарушение сна – по 1 случаю. При этом ни в одном случае побочные эффекты не потребовали отмены или уменьшения дозы принимаемых препаратов.

Динамика показателей АД, в том числе по данным точного мониторингирования, приведена в ранее опубликованных работах [7]. Следует обратить внимание на достоверное снижение в обеих группах среднего суточного систолического и диастолического АД, процента превышения и индекса времени для систолического и диастолического АД.

Для оценки исходного уровня КЖ проведено сопоставление КЖ в обеих группах пациентов до начала терапии с КЖ основной популяции жителей России (Санкт-Петербург) – данные 1998 г. [11] (см. таблицу). Следует отметить достоверное снижение КЖ по шкалам PF, RP, SF, в меньшей степени – SE. Хотя показатель физической функции снижен, большинство пациентов могут выполнять достаточной большой объем нагрузок. При анализе физической роли обращает на себя внимание то, что его снижение в основном связано с затруднением профессиональной деятельности и в меньшей степени повседневной домашней работы. Физическая боль была в основном представлена головными болями и кардиалгиями (больных со стенокардией в исследование не включали). Полное отсутствие болевого синдрома отмечено лишь у 3 больных в 1-й группе и у 4 – во 2-й. При оценке общего здоровья пациенты в основном отмечали стабильное состояние по сравнению с прошлым, около половины больных рассчитывали на его предстоящее улучшение. Интересно, что достаточно низкий показатель жизнеспособности практически не отличался от такового у основной популяции жителей России. Социальная роль оценена достаточно высоко. Проблемы, связанные с эмоциональной ролью, отмечены более чем у половины больных, в основном они были связаны с профессиональными трудностями. При этом ощущение счастья и умиротворенности отмечено всего в 2 анкетах. Показатели психического здоровья оценены довольно высоко, причем склонность к депрессивным состояниям отмечена менее чем у 10% больных в обеих группах. Каких-либо значимых различий между группами при исходном состоянии КЖ не отмечено.

При оценке КЖ через 26 нед терапии отмечено его улучшение в обеих группах, что, вероятно, отражает уменьшение симптоматики АГ на фоне медикаментозной терапии. Вместе с тем в группе пациентов, получавших атенолол, показатели КЖ по шкалам социальной роли и эмоциональной роли незначительно, но достоверно ухудшились. В группе больных, получавших рилменидин, состояние КЖ в этих сферах не изменилось, что сопровождалось меньшим числом побочных эффектов.

При оценке теста на внимание при острых пробах с исследуемыми препаратами выявлено, что при остром приеме рилменидина в сравнении с атенололом не только не происходит ухудшения функции внимания, но даже отмечено некоторое улучшение показателей в этой сфере (см. рисунок).

Обсуждение

В большинстве крупных исследований на фоне снижения АД происходит прирост показателей КЖ в отношении сфер физической функции, физической и социальной роли [12]. В связи с этим суммарное улучшение КЖ на фоне проведенного лечения в нашем исследовании является закономерным. У больных АГ может присутствовать целый ряд факторов, ухудшающих КЖ, таких как тревога, депрессия. Кроме того, побочные действия лекарств также существенно сказываются на отдельных показателях КЖ. Это может объяснить выявленные различия между группами в отношении изменений отдельных субсфер КЖ, а именно ухудшение в области социальной сферы у больных, получавших атенолол. Проведенные ранее работы по применению β -блокаторов показали, что основной причиной недостаточного улучшения КЖ в сравнении с другими препаратами являются побочные эффекты [13, 14]. Даже в пределах одного класса лекарственных препаратов атенолол в сравнении с вазодилаторным β -блокатором, лишенным ряда побочных эффектов, оказался менее эффективным в отношении влияния на КЖ [15].

В отношении агонистов имидазолиновых рецепторов и их влияния на отдельные сферы КЖ существует намного меньше исследований. Данные об эффектах клонидина, неселективного агониста имидазолиновых и α_2 -рецепторов не могут быть перенесены на группу селективных агонистов, которые практически лишены побочных эффектов, свойственных данному классу лекарственных препаратов [16]. В проведенном нами исследовании число побочных эффектов при приеме рилменидина было невелико и выраженность их незначительна. Это может служить объяснением более благоприятной динамики показателей КЖ. Помимо этого, на фоне длительного лечения рилменидином не отмечено ухудшений в эмоциональной сфере и сфере, характеризующей психическое здоровье, что говорит об отсутствии седативного и депрессивного эффекта у препарата. Аналогичные данные были получены в исследовании J. Passeron (1992 г.) в отношении малого количества побочных эффектов, хорошей переносимости и приверженности к лечению на фоне терапии рилменидином и улучшения КЖ [17].

Следует отметить, что исходное состояние КЖ в обследованной группе было несколько более высоким, чем в аналогичных работах. Так, А.В.Ипатов и соавт. (2003 г.) [3] получили среди больных ГБ более значимое снижение КЖ практически по всем шкалам в сравнении с контрольной популяцией. Полученные различия, по-видимому, связаны с тем, что в нашей работе длительность заболевания была в 2 раза меньше, а среди обследованных больных отсутствовали инвалиды, получившие инвалидность по сердечно-сосудистому заболеванию.

Подобные изменения наблюдали у лиц пожилого возраста в ходе европейского исследования Syst-Eur [18], правда, в этом исследовании не применяли опросник SF-36, но использовали достаточное количество тестов на координацию, зрительное внимание и зрительное восприятие (Trail-Making tests A, B), способность к самообслуживанию, социальную активность, выполнение домашней работы, отдых и сон (Sickness Impact Profile), а также краткую шкалу депрессии (Brief Assessment Index) и отдельный анализ побочных эффектов терапии в сравнении с плацебо. В нашем исследовании пациенты были относительно молодого возраста, а небольшое количество побочных эффектов не позволяло выполнить подобный анализ. Однако данные теста на внимание отчетливо свидетельствуют об отсутствии существенного влияния рилменидина на высшую нервную деятельность, в частности на функцию внимания.

Таким образом, терапия АГ должна быть направлена на снижение АД с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых катастроф при сохранении приемлемого КЖ пациентов и их профессиональной и социальной активности. Длительная монотерапия рилменидином и атенололом на фоне успешного снижения уровня АД сопровож-

дается улучшением КЖ. При этом на фоне лечения атенололом при большом количестве побочных эффектов наблюдается некоторое ухудшение КЖ в сферах социальной и эмоциональной роли, чего не отмечено при приеме рилменидина. Позитивные эффекты на КЖ, отсутствие седации и других нежелательных эффектов, связанных с центральным механизмом действия, позволяют рекомендовать более широкое применение рилменидина среди больных АГ, включая все возрастные диапазоны.

Литература

1. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
2. ACC/AHA 2002. Guidelines Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* 2003; 1.
3. Ипатов АВ, Лехан В.Н., Панина С.С., Гондуленко НА. Качество жизни у больных и инвалидов вследствие гипертонической болезни. *Кардиология СНГ*. 2003; 1 (1): 109.
4. Luccioni R. Pharmacoeconomic Assessment of Hyperium (Rilmenidine) in 18235 Hypertensive Patients. *Presse Med* 1995; 24: 1857–64.
5. Reid JL. Update on Rilmenidine: Clinical Benefits. *Am J Hypertens* 2001; 14: 322–4.
6. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2000; 7 (1): Приложение.
7. Каширининов Ю.Р., Шаварова Е.К., Шаваров А.А. и др. Динамика показателей углеводного и липидного обмена у больных гипертонической болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с атенололом. *Артериальная гипертензия*. 2004; 10: 28–32.
8. Мачонтов О.В., Каширининов Ю.Р., Шаваров А.А., Конради А.О. Влияние терапии рилменидином в сравнении с атенололом на состоя-

- ние барорефлекторной регуляции кровообращения у больных гипертонической болезнью. Связь с суточным профилем артериального давления и выраженностью антигипертензивного эффекта. *Артериальная гипертензия*. 2004; 10: 126–8.
9. Ware JE, Shubouene CD. The Mos 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992; 30 (6): 473–83.
 10. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The Mos 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). II Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care* 1993; 31 (3): 247–63.
 11. Чирейкин Л.В., Варшавский С.Ю., Бурова Н.Н., Булыгина Н.Е. Оценка качества жизни у больных с нарушением функции синусового узла. *Вестн. аритмол.* 1998; 10: 39–43.
 12. Kusek JW, Lee JY, Smith DE et al. Effect of blood pressure control and antihypertensive drug regimen on quality of life: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Control Clin Trials* 1996 Aug; 17 (4 Suppl): 40S–46S.
 13. Croog SH, Elias MF, Colton T et al. Effects of antihypertensive medications on quality of life in elderly hypertensive women. *Am J Hypertens* 1994 Apr; 7 (4 Pt 1): 329–39.
 14. Yao XY, Fan WH, Chen JZ et al. Effects of atenolol and diltiazem-SR on quality of life in the hypertensive patients Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2003 Jun; 32 (3): 231–4.
 15. Cleophas TJ, vd Mey N, Meulen J, Niemeyer MG. Quality of life before and during antihypertensive treatment: a comparative study of cefiprolol and atenolol. *Am J Ther* 1997 Apr; 4 (4): 117–22.
 16. Fletcher AE, Beevers DG, Dollery CT et al. The effects of two centrally-acting anti-hypertensive drugs on the quality of life. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41 (5): 397–400.
 17. Passeron J, Guillet C. Treatment with rilmenidine 1 mg per day: time-lag to maximum response. A multicenter ambulatory study. *Le Groupe Francais d'etude Multicentrique d'Hyperium Presse Med*. 1992 Dec 12; 21 (43): 2089–93.
 18. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–64.

Артериальная гипертензия с метаболическим синдромом: влияние на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза

Рус.
Рез. англ.

Л.Н. Мингазетдинова, Э.Г. Муталова, Н.П. Каневская, Ю.Р. Абсальмова
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

214-217

Резюме. С целью изучения влияния степени нарушения углеводного обмена и тяжести артериальной гипертензии на основные параметры тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза обследованы 105 женщин, имевших увеличение массы тела, метаболические нарушения, с инсулинорезистентностью и без нее. Результаты исследования свидетельствовали, что выраженность инсулинорезистентности в большей мере, чем уровень артериального давления, определяет величину неблагоприятных сдвигов гемостаза с повышением гиперкоагуляционной активности при метаболическом синдроме.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, гиперкоагуляция.

Arterial hypertension with the metabolic syndrome: impact on the thrombocytovascular link of hemostasis

L.N. Mingazetdinova, E.G. Mutalova, N.P. Kanevskaya, Yu.R. Absalyamova

Summary. 105 females who had excess body weight, metabolic disturbances with and without insulin resistance were examined to study the impact of carbohydrate metabolic disturbances and the severity of arterial hypertension on the major parameters of thrombocytovascular link of hemostasis. The results of the study suggest that the degree of insulin resistance determines the magnitude of unfavorable hemostatic shifts to a greater extent than the level of blood pressure, by enhancing hypercoagulation activity in the metabolic syndrome.

Key words: arterial hypertension, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, hypercoagulation.

Проблема артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с ожирением становится ведущей в современной медицине в связи с ранней инвалидизацией, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью. Вероятность развития АГ у лиц среднего возраста с избыточной массой тела на 50% выше, чем у людей с нормальной массой тела [1, 2]. Значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани сочетается с метаболическими нарушениями [3–5], причем гормональные отклонения у женщин часто сопровождаются отложением жировой ткани в висцеральной области и способствуют развитию инсулинорезистентности (ИР) и метаболических нарушений [6]. В настоящее время широко исследуется симптомокомплекс, включающий ожирение, АГ, ИР, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию, который определяется как метаболический синдром (МС) [4, 7, 8]. Избыточное накопление абдоминального жира в симпто-

матическом МС, впервые описанном G.Reaven (1988 г.) и определенном как "смертельный квартет" (J.Kaplan, 1989), связано единым происхождением с ИР и компенсаторной инсулинемией. Долгое время уровень ИР в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний не учитывался, поэтому различные аспекты МС недостаточно изучены (Доклад экспертов ВОЗ, 1989) [9]. По данным литературы, МС встречается в 10–12% случаев [8], а риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) при сочетании ожирения с АГ увеличивается в 2–3 раза, мозгового инсульта – в 7 раз [10], однако механизмы этого до сих пор до конца не раскрыты.

Важная роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений принадлежит активации тромбоцитов с образованием внутрисосудистых агрегатов. Изучение влияния тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при МС заслуживает внимания в связи с тем, что отражает ранние нарушения гемостатического баланса, а механизм участия ИР в

Таблица 1. Показатели метаболических нарушений у больных АГ в зависимости от триглицеридемии и ИР

Показатель	Контроль (n=31)	ТГ≤1,9 ммоль/л		ТГ>1,9 ммоль/л	
		глюкоза/инсулин>6 (n=19)	глюкоза/инсулин<6 (n=10)	глюкоза/инсулин>6 (n=10)	глюкоза/инсулин<6 (n=43)
ИМТ, кг/м ²	24,19±0,20	31,89±0,80 $p_{1-2}<0,001$	34,33±1,05 $p_{2-3}<0,001$	32,11±0,74 $p_{3-4}<0,001$	32,18±0,87 $p_{1-5}<0,001$
ОТ/ОБ	0,70±0,05	0,76±0,07	0,92±0,05 $p_{2-3}<0,05$	0,84±0,06	0,96±0,06 $p_{1-5}<0,01$ $p_{2-5}<0,01$
САД, мм рт. ст.	117,48±1,58	179,47±6,43	168,88±4,84	197,78±7,17 $p_{3-4}<0,05$	195,06±4,96 $p_{3-5}<0,05$
ДАД, мм рт. ст.	75,48±0,91	103,16±2,94	104,57±4,56	117,22±3,54 $p_{3-4}<0,05$	115,13±3,60 $p_{2-5}<0,05$

патогенезе атеротромбоза, вероятно, усиливает эти нарушения [12]. Особенности состояния тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у женщин с МС раньше не изучались.

Цель работы: исследовать состояние агрегационной активности тромбоцитов, фактора Виллебранда в зависимости от ИР у женщин с АГ.

Материал и методы

В исследование включены 105 женщин с АГ и ожирением без признаков атеросклероза, ИБС, сердечной и почечной недостаточности. В первую группу вошли 48 больных (средний возраст 55,43±2,84 года) без ИР (соотношение глюкоза/инсулин >6) с АГ II и III стадии (среднее артериальное давление – АД – 177,68±4,21/100,47±1,83 мм рт. ст.); во вторую группу – 73 женщины с ИР и АГ II–III стадии (среднее АД 184,84±3,85/109,85±4,24 мм рт. ст., средний возраст 55,94±2,32 года) и третью группу (группа сравнения) составили 20 женщин с сахарным диабетом (СД) типа 2 и АГ (среднее АД 194,21±6,72/113,16±3,16 мм рт. ст., средний возраст 58,37±1,29 года).

Исследование гемостаза

Забор крови из локтевой вены производили утром, натощак, предшествовавшие 2 нед больные не принимали лекарственных средств, способных повлиять на показатели гемостаза (антиагреганты, антагонисты кальция, нитраты, ноотропы, гормональные препараты).

Для анализа агрегации тромбоцитов использовали фотометрический способ по Борну (1962 г) и метод, основанный на анализе флюктуации светопускания (З.А.Габбасов и соавт., 1989), на агрегометре "Biolla-230-21a" с использованием в качестве индукторов ристомидина в дозе 1,2 мл фирмы "Технология" и АДФ 5 мл фирмы "Sigma", США. Фактор Виллебранда определяли по времени агглютинации тромбоцитов в смеси с раствором ристомидина с помощью калибровочного графика. Содержание фибриногена определяли по РА.Рутбергу, фибринолитической активности – методом С.Ковалевского, Н.Копека и М.Ниверовского. Концентрацию глюкозы изучали с помощью стандартных наборов "BIOALA-TEST" LACHE MA, концентрацию иммунореактивного инсулина в сыворотке крови – с помощью стандартного набора "INSULIN RIA DSL 1600", ИР оценивали как снижение отношения концентрации глюкозы в крови (мг/дл) к уровню иммунореактивного инсулина (мкЕД/мл) ниже или равной 6 [13].

Концентрацию С-пептида изучали натощак в оральном глюкозотолерантном тесте радиоиммунологическим методом с помощью стандартного набора "C-PEPTID OF DSL-700". Содержание холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли с помощью стандартных наборов ROCHE (Франция) и CORMAY (Польша) на автоанализаторе "FP-901" (Финляндия).

Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:

$$КА = (ХС - ХС ЛПВП) : ХС ЛПВП.$$

Определение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) проводили турбометрическим методом по Бурштейну и Самаю (1982 г).

Статистическую обработку проводили в пакете Statistica ver.5,5 (Statsoft,1999), для сравнения выборок был использован ранговый непараметрический критерий Манна–Уитни. Дисперсионный анализ проведен после проверки нормальности распределения согласно тесту Колмагорова–Смирнова. Линейная и множественная регрессия проводилась при допуске, равном 0,0001, свободный член регрессии включается в модель.

Результаты исследования

Для изучения компонентов МС было произведено обследование индекса массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), отягощенной наследственности и показателей АД в зависимости от ИР. ИМТ для первой группы составил в среднем 31,7±0,75, для второй – 33,7±0,90 и третьей – 30,7±1,70 при контроле 24,19±2,0, т.е. во всех группах был значимо выше ($p<0,001$). Соотношение ОТ к ОБ было соответственно 0,77±0,07, 0,98±0,06, 0,99±0,05, контроль – 0,70±0,05, у 66,7% больных имелась отягощенная наследственность к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Были проанализированы показатели ИМТ, ОТ/ОБ и АД в зависимости от триглицеридемии и ИР. Больные без ИР, т.е. с гипертриглицеридемией имели более высокие показатели АД, а с развитием ИР различия выявлены по отношению к систолическому АД – САД (табл. 1).

Концентрация глюкозы в крови натощак в группе больных АГ без ИР не отличалась от контрольных значений, в группе больных с ИР была достоверно выше на 16% ($p<0,01$), чем в контроле, и на 17% выше у больных АГ без ИР ($p<0,01$); самые высокие показатели были у больных СД. Гиперинсулинемия (ИРИ) превышала натощак контрольные значения у больных АГ с ожирением без ИР в 1,2 раза, но статистически была недостоверна, у больных с ИР увеличивалась в 5 раз ($p<0,001$), при СД – в 2 раза. В группе больных с ИР и повышением ТГ содержание ИРИ увеличивается значимо до 50,64±3,24 мкЕД/мл по сравнению с группой с нормотриглицеридемией (33,76±0,76 мкЕД/мл, $p<0,001$) и группой без ИР (7,67±0,76 мкЕД/мл, $p<0,001$).

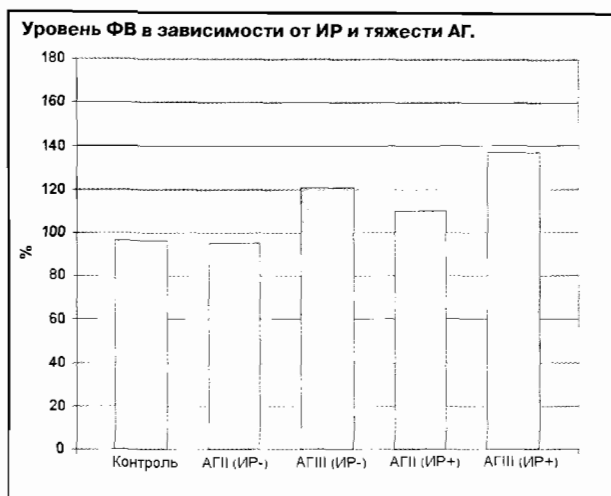
Определение показателей плазменно-коагуляционного гемостаза выявило тенденцию к увеличению содержания фибриногена на 26% ($p<0,01$), увеличение протромбированного индекса (ПТИ) у больных АГ.

Однако отмечено достоверное повышение всех показателей агрегации по сравнению с контролем, а степень спонтанной агрегации повысилась в 2,2 раза по сравнению с контролем и в 1,8 раза по сравнению с группой АГ без ИР (табл. 2).

Как видно из представленных данных, в группе АГ с ИР отмечается достоверное повышение всех показателей агрегации по сравнению с контролем, у больных АГ без ИР отмечается тенденция к увеличению степени агрегации при статистически значимом повышении среднего радиуса агрегата ($p<0,05$) и скорости агрегации ($p<0,01$). У больных АГ и СД достоверно увеличились степень и скорость агрегации ($p<0,05$) при сравнении с больными без ИР. Повышение уровня ТГ выявило достоверно значимое увеличение степени агрегации (3,60±0,47) по сравнению с группой без ИР с нормотриглицеридемией (1,47±0,13%,

Таблица 2. Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у больных АГ в зависимости от ИР

Показатель	Контроль (n=30)	Больные АГ с ожирением		Больные АГ и СД
		глюкоза/инсулин>6 (n=48)	глюкоза/инсулин<6 (n=37)	
Степень агрегации, %	1,46±0,13	1,72±0,35	3,16±0,63 $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,05$	3,95±0,87 $p_{1-4}<0,01$ $p_{2-4}<0,05$
Средний радиус агрегации, усл. ЕД	1,05±0,05	1,37±0,16 $p_{1-2}<0,05$	1,83±0,16 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$	1,61±0,14 $p_{1-4}<0,001$
Скорость агрегации, %	1,62±0,03	1,47±0,60 $p_{1-2}<0,01$	1,76±0,36 $p_{1-3}<0,001$	2,67±0,56 $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,05$



$p<0,001$), среднего радиуса агрегата ($1,81\pm0,09$ усл. ЕД и $1,34\pm0,14$ усл. ЕД, $p<0,05$) и скорости агрегации ($2,17\pm0,30\%$ и $1,15\pm0,28\%$ соответственно, $p<0,01$).

Среди показателей, отражающих индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов, достоверное различие с контролем получено у всех больных АГ для среднего радиуса агрегата, при АГ с ИР отмечено повышение степени агрегации на 18%, скорости агрегации на 13% по сравнению с группой больных АГ без ИР ($p<0,05$).

Среди показателей, отражающих индуцированную ристомиином агрегацию тромбоцитов, достоверная разница по сравнению с контролем получена у больных АГ с ИР и СД для среднего радиуса агрегата ($9,4\pm0,88$ усл. ЕД и $9,43\pm0,73$ усл. ЕД соответственно при контроле $5,80\pm0,15$ усл. ЕД, $p<0,01$) и степени агрегации ($76,88\pm4,71\%$ и $76,47\pm4,12\%$, контроль – $63,87\pm1,78\%$, $p<0,05$), т.е. степень агрегации повышена на 20%, средний радиус агрегата – на 62% по сравнению с контролем, не выявлено различий для больных АГ с ИР и СД. Также отмечено увеличение среднего радиуса агрегатов у больных АГ III стадии по сравнению с больными АГ II стадии с ИР на 38% ($p<0,05$).

Определение фактора Виллебранда (ФВ) у обследованного контингента дало возможность выявить достоверное повышение его уровня у больных АГ. В группе больных АГ без ИР ФВ был выше контрольных величин на 13% ($p<0,05$), АГ с ИР – на 29% ($p<0,001$), СД – на 26% ($p<0,001$), что продемонстрировано на рисунке.

Отмечено увеличение ФВ с нарастанием тяжести АГ и наличием ИР.

У больных тяжелой АГ без ИР уровень ФВ находится в прямой корреляции со средним радиусом агрегатов при агрегации, индуцированной ристомиином ($r=0,64$), у больных АГ с ИР отмечена корреляция ФВ с возрастом ($r=0,66$).

Обсуждение

Проблема взаимоотношения АГ и ожирения занимает одно из ключевых положений в современных научных исследованиях, а сочетание АГ с ИР, нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией определяется как

МС. Случайная выборка 105 женщин с ожирением и умеренной и тяжелой АГ позволила выделить больных с ожирением и АГ без ИР с МС (соотношение глюкоза/инсулин меньше или равно 6), но не имевших СД. По данным корреляционного анализа, ИМТ больных с АГ без ИР имел прямую зависимость с отягощенной наследственностью по СД ($r=0,81$, $p<0,05$). Отношение ОТ к ОБ было выше в группе больных с АГ и ИР (абдоминальный тип ожирения). Обнаружена прямая корреляционная зависимость между диастолическим АД (ДАД) и уровнем глюкозы через 1 ч после нагрузки ($r=0,67$, $p<0,05$) в группе больных АГ III стадии с ИР, т.е. показатели АД зависят от ИР. ГРИ отмечена у больных МС и СД, но не выявлено достоверных различий у больных АГ без ИР. Повышение ТГ получено во всех обследуемых группах, но более выражено у больных МС и СД, отмечается увеличение этого показателя у больных тяжелой АГ по сравнению с умеренной как у больных с ИР, так и при ее отсутствии. У больных МС и СД достоверно выявлено повышение общего ХС и ХС ЛПНП. Нарушения липидного обмена больше связаны с ИР, а не с АГ.

Определение показателей плазменно-коагуляционного гемостаза выявило наличие тенденции к гиперкоагуляции у всех больных, что согласуется с данными литературы [14–17]. В нашем исследовании получено повышение содержания фибриногена ($p<0,05$) и протромбинового индекса ($p<0,05$), причем он был наибольшим у больных АГ без ИР.

Изучение спонтанной агрегации тромбоцитов показало его увеличение значимо по сравнению с контролем во всех исследуемых группах. Самые высокие показатели спонтанной агрегации отмечены у больных АГ с СД ($3,95\pm0,87\%$) и в группе больных АГ с ИР ($3,16\pm0,63\%$). У больных АГ без ИР спонтанная агрегация повышалась незначительно. Такая же динамика отмечена по отношению к другим показателям спонтанной агрегации тромбоцитов. Гипертриглицеридемия способствовала повышению спонтанной агрегации у больных без ИР в 1,6 и с ИР в 2,4 раза ($p<0,001$), что согласуется с данными литературы [17, 18]. ИР приводит к выработке свободных жирных кислот, активации фактора Хагемана и слипанию тромбоцитов.

Изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов выявило достоверное повышение степени агрегации на 18% и скорости агрегации на 13% у больных АГ с ИР по сравнению с группой без ИР ($p<0,05$, $p<0,01$ соответственно). Выявлена прямая корреляционная связь АДФ-индуцированной агрегации с возрастом ($r=0,64$, $p>0,05$) и уровнем ТГ ($r=0,42$, $p>0,05$); при тяжелой АГ с ИР – с уровнем инсулина ($r=0,66$, $p>0,05$).

Среди показателей, отражающих индуцированную ристомиином агрегацию тромбоцитов, достоверные различия по сравнению с контролем получены у больных АГ с ИР и СД. Степень агрегации повышена на 20%, средний радиус агрегата – на 62% ($p>0,05$ и $p>0,01$). Ристомииновая агрегация зависит от активности ФВ и указывает на степень повреждения сосудистого эндотелия [18, 19]. Уровень ФВ был выше у больных АГ без ИР на 13% ($p>0,05$), при АГ с ИР на 29% ($p>0,001$) и у больных СД на 26% ($p>0,001$). При возрастании тяжести АГ уровень ФВ увели-

чивался на 24–27% ($p>0,05$), а при гипертриглицеридемии и ИР – на 28% ($p>0,001$), без ИР – на 31% ($p>0,001$), т.е. повышение ФВ больше зависело от липидемии, чем от ИР. Проведенный регрессионный анализ выявил зависимость ФВ от уровня глюкозы натощак ($r=0,28$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,50$, $p<0,001$).

Таким образом, определение ристоминциндуцированной агрегации тромбоцитов и ФВ могут служить ранними маркерами повреждения эндотелия. У больных АГ с ожирением развиваются метаболические нарушения, которые прогрессируют с ИР. Гиперкоагуляционная активность тромбоцитов, имеющаяся при повреждении эндотелия, диктует необходимость выделения больных АГ с ИР в группу риска по тромбогенным осложнениям. Нарушения системы гемостаза как начальный пусковой механизм повреждения сосудистой стенки выявляется у всех больных с МС.

Выводы

1. У больных АГ имеется взаимосвязь абдоминального ожирения, отягощенной наследственности по СД и выраженности ИР.

2. ИР и гипертриглицеридемия в качестве независимых факторов у женщин с метаболическими нарушениями способствуют нарушению спонтанной и индуцированной АДФ-агрегации тромбоцитов.

3. У женщин с АГ, ожирением и наличием ИР, липидемии увеличивается вероятность повреждения эндотелия, что подтверждается повышением ристоминциндуцированной агрегации тромбоцитов и увеличением ФВ.

Литература

1. Аметов АС. Ожирение – эпидемия XXI века. *Тер. арх.* 2002; 74 (10): 5–7.
2. Аронов ДМ. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада Х. 2000.
3. Александров АА, и др. Распределение жира в организме: с чем связаны его прогностические свойства в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости. *Кардиология.* 1996; 3: 57–62.
4. Ахметов АС. Метаболический синдром: учебное руководство. АС. Ахметов, ТЮ. Демидова, НС. Коцей. М., 1999.
5. Диденко ВА. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез. *Лаб. мед.* 1999; 2: 49–57.
6. Гинсбург ММ, и др. Содержание инсулина и артериальное давление у женщин с ожирением. *Пробл. эндокринологии.* 1996; 42 (4): 17–9.
7. Алмазов ВА, Благосклонная ЯВ, Шляхто ЕВ. Синдром инсулинорезистентности. *Артер. гипертен.* 1997; 3 (1): 7–17.
8. Kaplan NM. The deadly quartet and the insulin resistance syndrome: an historical overview. *Hypertens vRes* 1996; 13 (Suppl. 1): 9–11.
9. Ferrannini E, Naffiez SM, Mitchell BD, Stem MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416–22.
10. Despres JP, Lamasbe B, Maurige P et al. Hyperinsulinemia as an independent factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952–7.
11. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269–76.
12. Lusher JF. The endothelium and cardiovascular disease o. complex relation. *N Engl J Med* 1994; 330 (*15): 1081–3.
13. Зимин ЮВ. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. *Кардиология.* 1998; 6: 71–81.
14. Альтшулер МЮ. Механизмы тромбоза у больных с метаболическим синдромом. *Атеротромбоз – проблема современности.* М., 2001.
15. Бова АА. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии. *Мед. новости.* 2001; 1: 25–9.
16. Габбасов ЗА. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. *Габбасов ЗА, Попов ЕГ, Гаврилов ИЮ.* Лаб. дело. 1989; 10: 15–9.
17. Kario K et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1114–20.
18. Фирсов НН. Реологические свойства крови и патология сердечно-сосудистой системы. *Тромбоз, гемостаз, реология.* 2002; 2: 26–31.
19. Biegelsen ES, Localzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999; 10 (4): 241–56.

Суточное мониторирование артериального давления и результаты антигипертензивной терапии больных гипертонической болезнью на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника

И.Е.Юнонин, О.А.Хрусталева, Е.В.Курапин, Л.В.Юнонина, В.Е.Форсиров
Кафедра терапии (зав. – доктор мед. наук, проф. Н.И.Коршунов) Ярославской государственной медицинской академии

Резюме. Изучена динамика показателей суточного мониторирования артериального давления у 63 больных гипертонической болезнью II стадии на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника при лечении комбинацией ингибитора АПФ эналаприла с гидрохлортиазидом. Показано, что дегенеративно-дистрофический процесс в шейном отделе позвоночника оказывает негативное воздействие на суточный профиль артериального давления (АД), способствуя повышению вариабельности и величины утреннего подъема АД, препятствует адекватному воздействию антигипертензивных препаратов. Больные артериальной гипертензией с синдромом позвоночной артерии хуже реагируют на проводимые лечебные мероприятия, что указывает на необходимость дифференцированного подхода к лечению данной категории пациентов.

Ключевые слова: мониторирование артериального давления, гипертония, шейный остеохондроз.

24-hour blood pressure monitoring and the results of antihypertensive therapy in patients with hypertensive disease in the presence of cervical osteochondrosis

I.Ye.Yunonin, O.A. Khrustaleva, Ye.V. Kurapin, L.V. Yunonina, V.Ye. Forsilov

Summary. The changes in 24-hour blood pressure (BP) monitoring were studied in 63 patients with grade 1 hypertension concurrent with cervical osteochondrosis in the treatment with the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril in combination with hydrochlorothiazide. The degenerative and dystrophic process in the cervical part of the spine was shown to exert a negative effect on the daily BP profile, by increasing the variability and the morning elevation of BP, to keep antihypertensive agents from producing their adequate effect. The hypertensive patients with the vertebral arterial syndrome respond to therapeutic measures worse, which shows it necessary to apply a differential approach to treating this category of patients.

Key words: blood pressure monitoring, hypertension, cervical osteochondrosis.

Несмотря на значительные успехи последних лет, достигнутые в изучении артериальной гипертензии (АГ), остается открытым вопрос об особенностях ее течения и терапии при сочетании с другими заболеваниями. Актуальность изучения суточного профиля

артериального давления (АД) при сочетании гипертонической болезни (ГБ) с остеохондрозом шейного отдела позвоночника (ШОП) обусловлена не только большой распространенностью, но и частым сочетанием данных нозологий [1].

БИОЛ
37

Рус.
Рез. англ.

217-219

РЕФ

Таблица 1. Показатели СМАД у больных с СПА

	Больные с СПА, (n=42)	Больные без СПА (n=21)	p
СИ САД, %	9,6±0,9	3,9±1,2	0,001
СИ ДАД, %	13,2±1,2	8,6±1,3	0,01
Вариабельность САД за сутки, мм рт. ст.	15,08±0,49	13,26±0,49	0,015
Вариабельность ДАД за сутки, мм рт. ст.	12,43±0,40	10,37±0,57	0,01
Вариабельность САД за день, мм рт. ст.	14,32±0,47	12,95±0,52	0,06
Вариабельность ДАД за день, мм рт. ст.	11,45±0,43	10,10±0,46	0,04
Среднее САД ночью, мм рт. ст.	133,8±1,9	141,2±3,1	0,03
Среднее ДАД ночью, мм рт. ст.	77,1±1,4	80,8±1,8	–

Таблица 2. Динамика показателей СМАД у больных с СПА на фоне антигипертензивной терапии

Показатель	До лечения	После лечения
Среднее САД за сутки, мм рт. ст.	139,8±1,14	128,18±0,96*
Среднее ДАД за сутки, мм рт. ст.	83,6±0,99	76,65±0,80*
Вариабельность САД за сутки, мм рт. ст.	15,08±0,49	14,2±0,37
Вариабельность ДАД за сутки, мм рт. ст.	12,43±0,40	11,9±0,26
ИБ САД за сутки, %	57,6±2,91	32,47±2,63*
ИБ ДАД за сутки, %	36,9±2,75	20,00±1,98*
Среднее САД за день, мм рт. ст.	143,7±1,26	131,06±0,92*
Среднее ДАД за день, мм рт. ст.	87,1±0,95	79,29±0,92*
Вариабельность САД за день, мм рт. ст.	14,32±0,47	13,1±0,35
Вариабельность ДАД за день, мм рт. ст.	11,45±0,43	10,94±0,23
ИБ САД за день, %	53,9±2,85	28,24±2,21*
ИБ ДАД за день, %	39,7±2,78	20,94±2,02*
Среднее САД за ночь, мм рт. ст.	133,8±1,9	118,88±1,22*
Среднее ДАД за ночь, мм рт. ст.	77,1±1,4	69,06±1,04**
Вариабельность САД за ночь, мм рт. ст.	10,86±0,36	10,55±0,37
Вариабельность ДАД за ночь, мм рт. ст.	8,99±0,30	9,76±0,32
ИБ САД за ночь, %	64,9±4,19	38,06±4,30*
ИБ ДАД за ночь, %	33,6±4,12	17,94±3,38*

Примечание. Здесь и в табл. 3: достоверность различия: ** – $p<0,01$, * – $p<0,001$.

Таблица 3. Динамика показателей СМАД у больных без СПА на фоне антигипертензивной терапии

Показатель	До лечения	После лечения
Среднее САД за сутки, мм рт. ст.	144,3±1,8	124,2±2,51*
Среднее ДАД за сутки, мм рт. ст.	83,80±1,43	75,11±0,8*
Вариабельность САД за сутки, мм рт. ст.	13,26±0,49	13,81±0,34
Вариабельность ДАД за сутки, мм рт. ст.	10,37±0,57	11,42±0,37
ИБ САД за сутки, %	77,7±2,9	27,0±4,76*
ИБ ДАД за сутки, %	41,6±4,3	11,77±1,68*
Среднее САД за день, мм рт. ст.	146,4±2,0	129,2±2,60*
Среднее ДАД за день, мм рт. ст.	84,7±1,42	77,8±0,81*
Вариабельность САД за день, мм рт. ст.	12,95±0,52	12,90±0,47
Вариабельность ДАД за день, мм рт. ст.	10,10±0,46	11,16±0,35
ИБ САД за день, %	69,1±3,5	25,7±4,67*
ИБ ДАД за день, %	34,1±4,2	13,3±1,63*
Среднее САД за ночь, мм рт. ст.	141,2±3,1	115,2±2,93*
Среднее ДАД за ночь, мм рт. ст.	80,8±1,8	66,1±1,35*
Вариабельность САД за ночь, мм рт. ст.	12,50±0,59	10,67±0,74
Вариабельность ДАД за ночь, мм рт. ст.	10,89±0,72	8,47±0,30
ИБ САД за ночь, %	92,20±1,72	31,6±5,98*
ИБ ДАД за ночь, %	52,80±5,38	13,0±3,84

Взаимовлияние дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночнике и АГ сложно и не до конца изучено. Ряд синдромов, клинических проявлений ШОП сопровождается повышением АД [2].

С внедрением методики суточного мониторирования артериального давления (СМАД) появилась возможность установить истинную тяжесть АГ и ее прогноз для больного [3–6], подобрать адекватную медикаментозную терапию. В доступной литературе отсутствуют данные о результатах СМАД у больных АГ в сочетании с ШОП, не изучены факторы, оказывающие влияние на суточный профиль АД у данной категории больных. Недостаточно изучена динамика показателей СМАД на фоне проводимой гипотензивной терапии, особенно в случаях вертебробазилярной недостаточности в рамках ШОП.

Целью проведенного исследования было изучение особенностей показателей СМАД у больных ГБ II стадии на фоне ШОП при лечении сочетанием ингибитора АПФ эналаприла и диуретика гидрохлортиазидом.

Материал и методы

Исследование проведено у 63 больных (18 мужчин и 45 женщин, возраст от 34 до 72 лет, средний возраст 53,1±1,1 года) ГБ II стадии на фоне обострения шейного остеохондроза. Длительность АГ в среднем была 7,9±0,7 года. Диагноз ГБ устанавливали на основании обычных клинических методов обследования, диагноз шейного остеохондроза – на основании клинических и рентгенологических данных. С целью оценки влияния на показатели СМАД различных синдромов ШОП были выделены две группы. Критерием для разделения послужило наличие или отсутствие синдрома позвоночной артерии (СПА). В первой группе (42 человека, 12 мужчин и 30 женщин, средний возраст 54,2±3,5 года, длительность АГ 7,4±1,3 года) при осмотре невропатолога этот синдром был диагностирован среди прочих проявлений шейного остеохондроза. Во второй (21 человек, 6 мужчин и 15 женщин, средний возраст 52±2,1 года, длительность АГ 8,1±1,7 года) шейный остеохондроз протекал без данного синдрома. СМАД проводили с помощью осциллометрического аппарата

ABPM model 90 207 Space Labs (USA). Интервалы измерений составили в период бодрствования 15 мин, в период сна 30 мин. Анализировали среднее, максимальное и минимальное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД за сутки, день, ночь, вариабельность АД в период бодрствования и сна. "Нагрузку давлением" оценивали по индексу времени (ИВ) – процент значения АД более 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью. Вариабельность АД в период бодрствования и сна определяли как стандартное отклонение от средней величины. Выраженность двухфазного ритма оценивали по суточному индексу (СИ) – степени снижения АД (%) в период сна по сравнению с периодом бодрствования. Величину утреннего подъема АД рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч, скорость утреннего подъема АД – как отношение величины утреннего подъема к времени роста АД. Гипотензивную терапию проводили эналаприла малцатом в суточной дозе от 10 до 20 мг (в среднем 15 мг/сут) и гидрохлортиазидом по 25 мг/сут. Дозы препаратов в выделенных группах были одинаковы. Контроль проводили через 21 сут от начала терапии.

Результаты и обсуждение

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная взаимосвязь параметров суточного профиля АД и некоторых клинических и рентгенологических симптомов шейного остеохондроза. Установлены достоверные положительные корреляции между степенью ночного снижения САД и ДАД и наличием у больных АГ СПА ($r=0,29$, $p<0,05$). Положительная корреляция данного синдрома отмечена с вариабельностью САД ($r=0,34$) и ДАД ($r=0,31$). Аналогичная ситуация складывалась и в отношении указанных показателей в дневные часы: $r=0,36$ и $r=0,32$ соответственно, $p<0,05$. При разделении основной группы по признаку наличия СПА у больных, имеющих данный синдром, отмечена более высокая вариабельность АД днем и за сутки в целом (табл. 1). Пациенты с данным синдромом имели более выраженное ночное снижение значений как САД, так и ДАД.

Рентгенологические проявления дегенеративно-дистрофического процесса в шейном отделе позвоночника также достоверно коррелировали со средними значениями САД и ДАД, показателями нагрузки давлением и вариабельностью АД. У больных с более грубыми рентгенологическими нарушениями отмечены более высокие значения данных показателей СМАД. Была установлена положительная корреляция между степенью уменьшения межпозвонкового пространства и суточным индексом САД ($r=0,38$) и ДАД ($r=0,43$). Для такого симптома, как уменьшение высоты и склероз тел позвонков, выявлены положительные корреляции с уровнем среднего ($r=0,4$) и максимального ($r=0,48$) САД за сутки и за день, индексом времени САД ($r=0,43$). Обызвествление передней связки тесно коррелировало с вариабельностью АД: $r=0,45$ для САД и $r=0,52$ для ДАД ($p<0,05$). У лиц с данным симптомом вариабельность САД днем составляла в среднем $15,2\pm0,89$ мм рт. ст. против $12,9\pm0,46$ мм рт. ст. у лиц без симптома ($p<0,05$).

Итак, выраженность рентгенологических проявлений дегенеративно-дистрофического процесса в шейном отделе позвоночника у наших больных достоверно коррелировала со средними значениями САД и ДАД, показателями нагрузки давлением и вариабельностью АД. СПА ассоциировался с повышенной вариабельностью АД, подвывих в шейном отделе позвоночника – с увеличением величины утреннего повышения АД. Вероятно, механизм АГ у рассматриваемого контингента больных может быть связан с механической компрессией и раздражением нервного сплетения позвоночной артерии, что может приво-

дить, с одной стороны, к спазму сосудов как вертебробазилярного бассейна, так и каротидного, что создает условия для возникновения ишемии центров, регулирующих АД (С. Dickinson, 1996). С другой – этот эффект может реализоваться посредством активации симпатической нервной системы, особенно принимая во внимание общеизвестную склонность относиться к так называемым краткосрочным регуляторным реакциям, что позволяет объяснить повышение вариабельности АД в дневные часы изменением в течение суток степени травмирующего воздействия на шейный отдел позвоночной артерии. Исходя из этих позиций, более выраженное ночное снижение АД у лиц, имеющих СПА, может быть связано с прекращением воздействия одного из возможных пусковых факторов АГ в ночное время в связи со значительным снижением нагрузки на цервикальный отдел позвоночника в период сна.

Предложено много способов лечения АГ на фоне шейного остеохондроза [1]: повторные гидрокортизоново-новокаиновые инфильтрации мышечно-дистрофических образований затылочной-воротниковой зоны (А.П. Тузлуков, 1986), мануальная терапия (А.И. Федин и соавт., 1994). По данным авторов, эти методики позволяют добиться более стойкого купирования вертеброгенной симптоматики и гипотензивного эффекта по сравнению с общепринятой терапией. В нашем же исследовании был проведен анализ гипотензивного эффекта достаточно часто используемых сочетаний препаратов: ингибитора АПФ эналаприла и диуретика гидрохлортиазида. На фоне терапии комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида в группе больных с диагностированным СПА среднее САД снизилось на 8,2%, ДАД – на 9%, ИВ САД – на 40,9%, ИВ ДАД – на 55,5% по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$). Динамики вариабельности АД, величины и скорости утреннего подъема АД не обнаружено (табл. 2). Среди пациентов без СПА (табл. 3) улучшение показателей СМАД более выражено: среднее САД снизилось на 17,2%, среднее ДАД – на 11,5%, показатели нагрузки давлением (ИВ САД и ИВ ДАД) – на 65,5 и 72,4% соответственно. У больных этой подгруппы отмечено достоверное снижение величины (на 20%) и скорости (на 45%) утреннего подъема АД, улучшение исходно нарушенного суточного профиля АД – увеличение СИ САД в среднем с 0 до 9%. Выявлено снижение средненочных показателей: САД на 23,3% и ДАД на 20,2%, ИВ САД на 64%, ИВ ДАД на 77% (в группе со СПА аналогичные значения снизились на 9,8 и 7,8% и показатели нагрузки давлением – на 35,7 и 59% соответственно; $p<0,05$).

Таким образом, дегенеративно-дистрофический процесс в шейном отделе позвоночника оказывает негативное воздействие на суточный профиль АД, способствуя повышению вариабельности и величины утреннего подъема АД, препятствует адекватному воздействию антигипертензивных препаратов. Больные АГ, у которых присутствует СПА, хуже реагируют на проводимые лечебные мероприятия, что указывает на необходимость дифференцированного подхода к лечению данной категории пациентов.

Литература

1. Тузлуков А.П. Роль шейного остеохондроза в клинике гипертонической болезни и особенности лечения гипертонической болезни при их сочетании. Автореф. – ВКНЦ. М., 1986.
2. Гордон И.Б. О связи болевых синдромов и артериальной гипертензии с остеохондрозом позвоночника. Клин. мед. 1986; 62 (9): 60–3.
3. Горбунов В.М. Значение 24-часового мониторирования в выявлении и лечении артериальной гипертензии. Кардиология. 1995; 6: 64–70.
4. Bauwens FR, Duprer DA, De Buyne ML. Influence of arterial blood pressure and non hemodynamic factor on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. Am J Cardiol 1991; 68: 925–9.
5. Prattola A, Parati G, Guspidi C et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertension 1993; 4: 1133–7.
6. O'Brien E, Sheridan S, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988; i 2: 397.



Евгений Иванович Соколов
К 75-летию со дня рождения

21 ноября 2004 г. исполнилось 75 лет со дня рождения выдающегося ученого, педагога, врача и организатора, академика РАМН, доктора медицинских наук, профессора, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета Евгения Ивановича Соколова.

Реальному воплощению мечты – стать врачом, нести людям здоровье и счастье Е.И.Соколов посвятил всю свою жизнь. Первым шагом в достижении этого желания стало поступление на лечебный факультет II Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова. Со студенческой скамьи Евгений Иванович интересовался проблемами терапии, диагностикой и лечением заболеваний сердечно-сосудистой системы. После окончания института в 1953 г. и поступления в аспирантуру на кафедру внутренних болезней II ММИ Е.И.Соколов продолжил разработку вопросов кардиологии, формировался как врач-клиницист. Защитив успешно в 1956 г. кандидатскую диссертацию под руководством профессора Д.А.Шелагурова, Евгений Иванович остался на кафедре госпитальной терапии, где началась его педагогическая деятельность.

В 1968 г. он продолжил свою научно-практическую деятельность в качестве старшего научного сотрудника в Институте медико-биологических проблем МЗ СССР. Эта работа была связана с подготовкой космонавтов, изучением реакций сердечно-сосудистой системы и разработкой методов коррекции адаптационных нарушений.

В 1971 г. Евгений Иванович защищает докторскую диссертацию на тему “Электролиты в миокарде при сердечной недостаточности” и становится заведующим кафедрой факультетской терапии и проректором по учебной работе Московского медицинского стоматологического института. Так в его жизни появляется еще одна задача – организация подготовки и воспитания нового поколения врачей и педагогов. Работы Е.И.Соколова значительно расширили современные представления о роли гормонов в патогенезе одного из наиболее грозных заболеваний – системного атеросклероза. Результаты проводимых под его руководством исследований по этой проблеме были суммированы в монографии “Сахарный диабет и атеросклероз”, изданной в 1996 г. и переведенной на английский, немецкий, французский и испанский языки. Подобные работы в России до этого не издавались. В 2003 г. опубликована монография “Диабетическое сердце”, которая переведена на английский и немецкий языки.

Академик РАМН Е.И.Соколов воспитал блестящую плеяду молодых ученых. Под его руководством защищено 11 докторских и более 40 кандидатских диссертаций. Он является бесспорным авторитетом в области кардиологии и космической медицины, автором 8 монографий, более 250 научных статей и изобретений.

Е.И.Соколов одним из первых исследователей начал и успешно продолжает разработку концепции взаимосвязанности нервной, эндокринной и иммунной систем, о чем красноречиво свидетельствуют осуществленные под его руководством исследования постстрессовых состояний, сахарного диабета, особенностей патологии в период постменопаузы, работы по коррекции иммунитета при хронических неспецифических заболеваниях легких, бронхиальной астме, бронхитах, пневмонии.

Научные разработки и методические рекомендации, выходящие из стен кафедры, отличаются не только современным клеточным и субклеточным уровнем, но и поиском оценки и воздействия на рецепторный аппарат противовоспалительных и иммунокомпетентных клеток. Иными словами, клиническое мышление Евгения Ивановича, соединенное с широкими теоретическими знаниями целого ряда фундаментальных наук, позволило достигнуть столь значительных успехов в области клинической медицины.

Е.И.Соколов настойчиво внедряет в научные исследования своей кафедры и института в целом определение иммунного статуса пациентов. В течение последних лет настойчивая работа в этом направлении привела к созданию кафедры клинической иммунологии. Научные разработки руководимых Е.И.Соколовым сотрудников и собственный клинический опыт послужили основой для создания монографии “Клиническая иммунология” (1998 г.).

Евгений Иванович Соколов относится к той редкой категории людей, которым успешно удается сочетать плодотворный творческий поиск ученого с огромной по объему и значимости административной работой. В течение 20 лет он являлся ректором Московского медицинского стоматологического института. Благодаря его блестящим организаторским способностям ММСИ стал головным вузом в России в области стоматологии и удерживает эту позицию полтора десятилетия. Московский медицинский стоматологический институт – один из немногих в системе российских вузов, где за счет внутренних резервов продолжают успешно развиваться научные исследования в области стоматологии и медицины, создаются новые научно-практические центры, решаются задачи, направленные на совершенствование учебного процесса и развитие здравоохранения в целом. Его прогрессивные взгляды предопределили внедрение новых перспективных технологий в медицину. Только за последние 5 лет были созданы Центр интеллектуальных технологий, Инновационный учебный центр, Центр пластической хирургии и имплантологии детей и подростков, Клинический центр реконструктивно-восстановительной, пластической хирургии и косметологии, Клинический центр высоких технологий. В институте были открыты новые кафедры: челюстно-лицевой стоматологии с имплантологией, первая в России кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний и др. Московский медицинский стоматологический институт – один из немногих вузов, который полностью и своевременно решает вопросы оплаты труда коллектива, регулярно изыскивает пути оказания материальной помощи сотрудникам. Это позволило сохранить высокий научный и педагогический потенциал и стабильную обстановку в институте. С 1990 г. в ММСИ функционирует Клинико-диагностический центр, который наравне со Стоматологическим комплексом является не только учебной базой будущих врачей-стоматологов, но и успешно решает проблемы медицинской стоматологической помощи.

Вклад Е.И.Соколова в отечественную науку и здравоохранение был неоднократно отмечен правительственными наградами, в том числе орденом Дружбы народов.

Ученики и коллеги искренне желают Евгению Ивановичу Соколову крепкого здоровья, большого счастья и новых творческих успехов на благо отечественной медицины, образования и науки. Редакционные коллегии журналов “Кардиология” и “Артериальная гипертензия” присоединяются к поздравлениям.

Пресс-релиз

31 августа 2004 года

Теветен® (эпросартан) уменьшает риск повторных инсультов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Теветен® (эпросартан) продемонстрировал достоверную эффективность в профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ, имеющих нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, являясь, кроме того, эффективным средством для снижения артериального давления (АД).

Первые результаты исследования MOSES*, представленные проф. Шредером на XXVI конгрессе Европейского общества кардиологов в Мюнхене, продемонстрировали сравнимую эффективность препарата "Теветен"® и нитрендипина в снижении АД у пациентов, имеющих в анамнезе инсульт. Однако только в группе пациентов, принимавших теветен®, отмечено достоверное снижение на 20% общей смертности и всех сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Кроме того, было показано достоверное снижение на 25% повторных инсультов и ассоциированных расстройств (транзиторных ишемических атак) и достоверное снижение на 30% первичных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимающих теветен®.

Теветен® является представителем самого нового класса антигипертензивных препаратов – блокаторов рецепторов ангиотензина, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Другие представители этого класса ранее уже продемонстрировали кардио- и церебропротективный эффект у пациентов с АГ по предупреждению риска развития инсульта. Эти исследования помогли доказать необходимость антигипертензивной терапии пациентов с целью предупреждения первичных мозговых инсультов, но до сих пор было мало известно об эффективности этих препаратов для профилактики развития повторных инсультов.

MOSES – это первое исследование, в котором сравнивается эффективность различных антигипертензивных препаратов в профилактике повторных мозговых инсультов у пациентов с АГ. Блокатор кальциевых каналов нитрендипин был выбран препаратом сравнения, так как в исследовании Syst-Eur [1] было показано, что у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией, принимающих нитрендипин, произошло снижение риска развития первичных мозговых инсультов на 42%.

В исследовании MOSES нитрендипин и теветен® одинаково эффективно снизили АД у 75% пациентов до целевого уровня, что было подтверждено данными суточного мониторинга. Несмотря на равный контроль уровня АД в двух группах, только в группе пациентов, принимающих теветен®, было показано достоверное снижение сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений независимо от снижения уровня АД.

Во всем мире каждый год регистрируется около 20 миллионов инсультов. Примерно 25% из них фатальные, а 75% заканчиваются временной или стойкой нетрудоспособностью. Огромное число пациентов, перенесших инсульт, неспособны к самостоятельным действиям и требуют постоянного посторонней помощи. Кроме того, пациенты, однажды перенесшие инсульт, не застрахованы от его повторения – по сравнению с остальной популяцией риск повторных нарушений мозгового кровообращения у них увеличивается в 15 раз.

Исследование MOSES показало эффективность препарата "Теветен"® в снижении повторных мозговых инсультов. Поэтому эти результаты могут быть использованы для выбора эффективной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе.

Литература

1. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.

За дополнительную информацией обращайтесь на сайты:
www.prous.com/eprosartan
www.moses-study.com

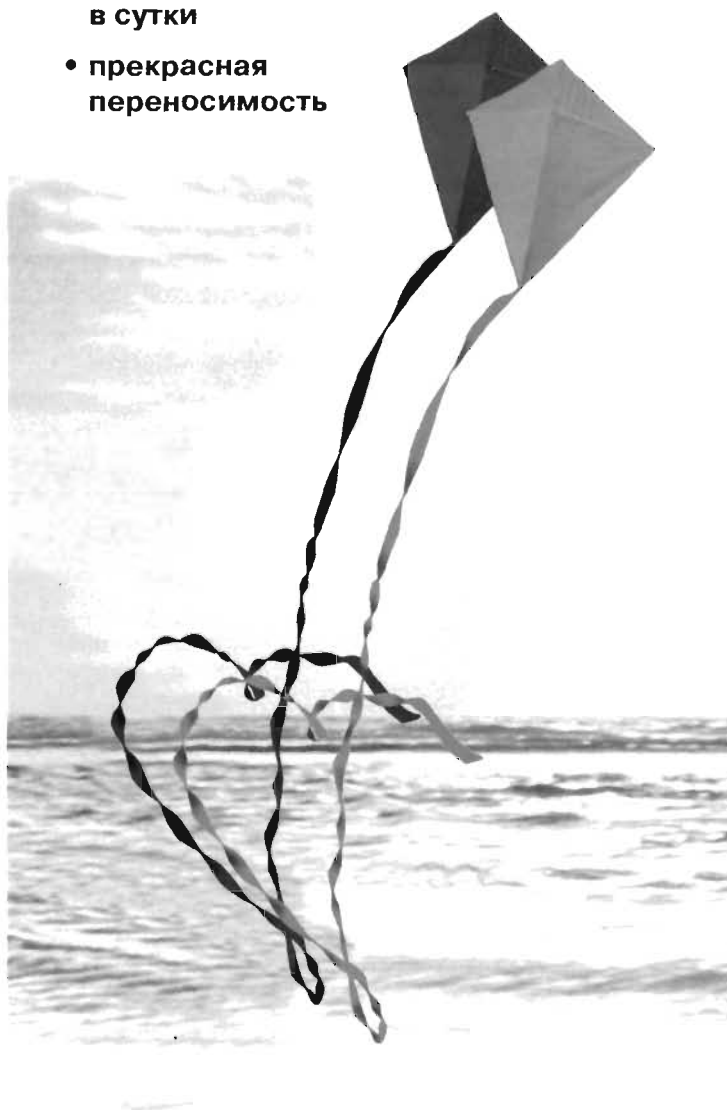
* MOrbidity and mortality after Stroke – Eprosartan compared with nitrendipin for Secondary prevention
Заболелаемость и смертность после инсульта – эпросартан в сравнении с нитрендипином для вторичной профилактики инсульта.

Антагонист рецепторов ангиотензина II с двойным механизмом действия

ТЕВЕТЕН®
эпросартана мезилат



- блокада РААС и СНС
- эффективен при всех формах гипертензии
- простая дозировка
1 таблетка x 1 раз в сутки
- прекрасная переносимость



**SOLVAY
PHARMA**

119991, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5

тел.: (095) 411-6911

факс: (095) 411-6910

E-mail: info@solvay-pharma.ru

[Http://www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)

[Http://www.teveten.ru](http://www.teveten.ru)

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
 Российская академия медицинских наук
 Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук
 Администрация Санкт-Петербурга
 Российская военно-медицинская академия
 Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
 Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова
 Всемирная гипертензивная лига
 Всероссийское научное общество кардиологов
 Европейское общество по изучению артериальной гипертензии
 Общероссийская общественная организация "АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА"
 Всероссийская научная ассоциация исследования артериальной гипертензии им. Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова
 Санкт-Петербургское мемориальное общество им. Н.С. Короткова

Международный конгресс "Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней"

Посвящается 100-летию юбилею открытия Н.С. Коротковым аускультативного метода измерения артериального давления

15–17 сентября 2005 года

Санкт-Петербург

Гостиничный комплекс "Прибалтийская"

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 14

Информационное письмо № 1

Почетные президенты конгресса

Министр здравоохранения и социального развития РФ
 Зурабов М.Ю.
 Президент Российской академии медицинских наук академик
 РАМН Покровский В.И.

Президент конгресса

Член-корреспондент РАМН Шляхто Е.В.

Вице-президенты

Академик РАМН Климов А.Н.
 Член-корреспондент РАМН Постнов Ю.В.
 Академик РАМН Сафронов Г.А.

Международный научный президиум конгресса

Академик РАН и РАМН, профессор Е.И. Чазов (Россия)
 Профессор K. Lenfant (США)
 Профессор D. Mancini (Италия)
 Профессор T. Haegerty (Великобритания)

Научный комитет

Председатель: академик РАМН Ткаченко Б.И.
 Заместители председателя:
 член-корреспондент РАН, академик РАМН Беленков Ю.Н.
 академик РАМН Бочков Н.П.
 академик РАМН Оганов Р.Г.

Организационный комитет

Председатель: академик РАМН В.И. Стародубов
 Заместители председателя:
 член-корреспондент РАМН Беляков Н.А.
 член-корреспондент РАМН Гайдар Б.В.
 профессор Чазова И.Е.
 академик РАМН Шабров А.В.
 академик РАМН Яицкий Н.А.
 Ответственный секретарь: Конради А.О.

Уважаемый коллега!

Приглашаем Вас принять участие в работе Международного конгресса "Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней", который состоится в Санкт-Петербурге 15–17 сентября 2005 года.

Тематика конгресса:

- Современная методология измерения артериального давления
- Фундаментальные исследования в области артериальной гипертензии
- Клеточные технологии
- Молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии
- Новые данные по патогенезу артериальной гипертензии
- Профилактика артериальной гипертензии
- Новые подходы к терапии артериальной гипертензии
- Фармакоэкономика профилактики и терапии артериальной гипертензии
- Артериальная гипертензия и диабет
- Артериальная гипертензия и почки
- Артериальная гипертензия и головной мозг
- Новые аспекты диагностики и коррекции факторов риска

Правила оформления тезисов

1. Сборник тезисов будет напечатан на английском языке.
2. Тезисы должны быть получены оргкомитетом не позднее 1 апреля 2005 года. Тезисы, полученные позднее указанной даты и посланные по факсу, рассматриваться не будут.
3. Объем тезисов – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 pts, через 1 интервал. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
4. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – страна, учреждение, город, контактный телефон с кодом страны и города.
5. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. В тексте тезисов не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
6. Тезисы принимаются в двух экземплярах и на дискете 3,5" формата Word. Тезисы, отправленные без электронной версии или на поврежденном электронном носителе, рассматриваться не будут. Можно отправить тезисы по электронной почте congress2005@niic.ru

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 14, гостиница "Прибалтийская", станция метро "Приморская".

Регистрация

Предварительная регистрация осуществляется до 1 июля 2005 года.
 Для оформления регистрации необходимо заполнить и выслать в оргкомитет регистрационную форму (см. сайт конгресса) в адрес оргкомитета и приложить копию квитанции об оплате регистрационного взноса. Регистрационный взнос включает в себя вход на все заседания конгресса, выставку и торжественную церемонию открытия конгресса, а также получение всех печатных материалов конгресса.
 Стоимость регистрации до 1 марта 2005 года – 1100 рублей. После 1 марта до 1 июля 2005 года – 1500 рублей.
 Регистрация непосредственно на конгрессе – 2000 рублей.
 Прием предварительного регистрационного взноса участников конгресса осуществляется на расчетный счет генерального сервис-агента конгресса по следующим реквизитам:

ООО "Академический Медицинский Центр"

ИНН 7816197964

КПП 781601001

Р/с 40702810300300003192 в ОАО Банк "Александровский" в г. Санкт-Петербурге

К/с 30101810000000000755, БИК 044030755

Назначение платежа: регистрационный взнос за участие в Международном конгрессе кардиологов (и перечень фамилий: Иванов А.А., Петров А.А.....) Сумма ... рублей, в т.ч. НДС 18%.

Адрес для переписки:

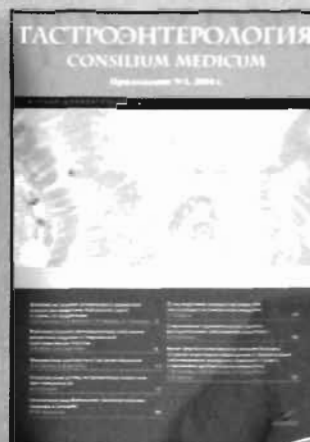
Организационный комитет конгресса:
 194156, Санкт-Петербург,
 пр. Пархоменко, 15, НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ и СР РФ
 Тел.: (812) 103–39–74, 103–38–72
 Факс: (812) 103–39–76
 E-mail: congress2005@niic.ru
 Интернет-сайт: www.niic.ru

ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОГО ДОМА «МЕДИА МЕДИКА»

ЖУРНАЛЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ



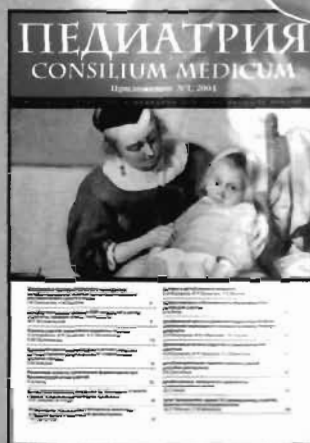
12
номеров
в год



Постоянные
приложения



6
номеров
в год



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЖУРНАЛЫ



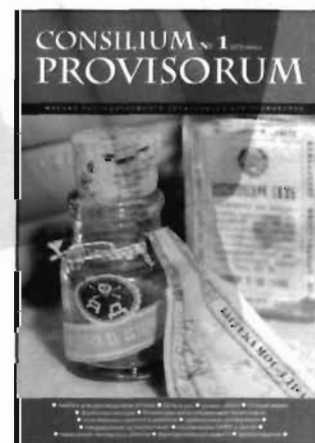
6
номеров
в год



4
номера
в год



4
номера
в год



ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРОВИЗОРОВ



4
номера
в год



6
номеров
в год



4
номера
в год



ПОПУЛЯРНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

В поисках гармонии... € 4316



 **ФОЗИД®**
фозиноприл и гидрохлортиазид

Идеальная пара

-  *Эффективный контроль АД в течение 24 часов*
-  *Низкий риск развития нежелательных явлений*
-  *Удобный прием 1 раз в день*

• Информация предназначена для врачей
• Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по применению
• За полной информацией обращайтесь в представительство Бристо-Майерс Сквибб в Москве



Bristol-Myers Squibb

123001 Москва, Трехпрудный пер., д. 9, строение 1Б
Tel.: (095) 755-9267; fax: (095) 755-9262