

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

В этом номере:

100 лет аускультативному методу измерения артериального давления: к юбилею Н.С.Короткова

Петербургский доктор Н.С.Коротков – основоположник новой эпохи в развитии мировой медицины

Михаил Владимирович Яновский: кардиология – связь времен

Звуковой метод измерения артериального давления Н.С.Короткова и взгляды Н.Н.Савицкого

Метод доктора Н.С.Короткова в эпоху "техно". Методические и клинические аспекты "домашнего" мониторинга артериального давления

Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире

Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – одно из условий единого подхода к терапии

Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида

Эффективность арифона ретард у больных гипертонической болезнью пожилого и очень пожилого возраста

Роль амлодипина в лечении артериальной гипертензии

Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка

Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе

Аспирин и первичная профилактика ишемической болезни сердца

Роль мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) в оценке прогноза и эффективности лечения сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Влияние антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистые события у пациентов с ишемической болезнью сердца и нормальным артериальным давлением. Рандомизированное контролируемое исследование CAMELOT

Эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na^+/K^+ -АТФазы в патогенезе сочувствительной артериальной гипертензии

Оценка эффективности терапии симвастолом у больных ишемической болезнью сердца

О проведении празднования 100-летия изобретения русским врачом Н.С.Коротковым метода измерения артериального давления

J05565593
27.10.2005
ТО•БК•ЦЗ•НФ•

Я: БИ

76201491
47974
ВИНИТ

17/17

Том 11, № 2, 2005

ISSN 1607-419X



Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова
НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ и СР 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. Cirilin

Editorial manager
A.O. Conradi

Editorial secretary
Ye.K. Shavarova

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

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

Москва, 127055, а/я 37

125047, Москва,
ул. 1-я Брестская, д.15

телефон/факс редакции:
(095) 234 3784

E-mail:
media@consilium-medicum.com

С.А. Дроздовская

П.В. Морозов

Б.А. Филимонов

Т.Л. Скоробогат

Э.А. Шадзевский

Д.А. Антонова

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

Л.Н. Данилова

Э.А. Батова

Е.А. Иванова
О.В. Рынгач

Н.А. Гвиниашвили
В.Ф. Зелицкая

Л.Г. Исаенко

Бесплатная тематическая рассылка
по специальности
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов
Тираж: 20 000
ISSN 1607-419X
2005. 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

К 100 ЛЕТИЮ МЕТОДА Н.С.КОРОТКОВА Обращение к читателям	69	TO THE 100TH ANNIVERSARY OF N.S. KOROTKOFF'S METHOD Address to the reader	69
100 лет аускультативному методу измерения артериального давления: к юбилею Н.С.Короткова G Mancía, A Zanchetti	70	The 100th anniversary of the auscultatory method for measuring blood pressure: to N.S.Korotkoff's jubilee G Mancía, A Zanchetti	70
Петербургский доктор Н.С.Коротков – основоположник новой эпохи в развитии мировой медицины С.Е.Попов	71	Saint Petersburg doctor N.S. Korotkoff is the founder of a new epoch in the development of world medicine S Ye Popov	71
Михаил Владимирович Яновский: кардиология – связь времен С.Н.Шуленин, А.Г.Обрезан	75	Mikhail Vladimirovich Yanovsky: cardiology: a linkage of ages S N Shulenin, A G Obrezan	75
Звуковой метод измерения артериального давления Н.С.Короткова и взгляды Н.Н.Савицкого Г.М.Яковлев	79	N.S. Korotkoff's auscultatory method for blood pressure measurement and N.N. Savitsky's views G M Yakovlev	79
Метод доктора Н.С.Короткова в эпоху "техно". Методические и клинические аспекты "домашнего" мониторингирования артериального давления В.Н.Хирманов, Т.В.Тюрина, А.В.Гротова	82	Doctor N.S. Korotkoff's method in the "techno" epoch. Methodological and clinical aspects of "home" blood pressure monitoring V N Khirmanov, T V Tyurina, A V Grotova	82
ОБЗОРЫ Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире C Lenfant	86	REVIEWS Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире C Lenfant	86
Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – одно из условий единого подхода к терапии В.И.Маколкин	90	Similarity of the pathogenesis of essential hypertension and that of coronary heart disease is a condition of a unified approach to their therapy V I Makolkin	90
Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко, А.В.Маренич, И.М.Шатунова	94	Diuretics in the treatment of arterial hypertension: a place of hydrochlorothiazide D V Preobrazhensky, B A Sidorenko, A V Marenich, I M Shatunova	94
Эффективность арифона ретард у больных гипертонической болезнью пожилого и очень пожилого возраста И.В.Марченко, Т.А.Чалыби, У.А.Брель, С.В.Недогода	98	Efficacy of arifon retard in elderly and senile patients with hypertensive disease I V Marchenko, T A Chalyabi, U A Brel, S V Nedogoda	98
Роль амлодипина в лечении артериальной гипертензии Т.М.Черных, М.В.Журавлева, Г.Н.Алесева	102	Role of amlodipine in the treatment of arterial hypertension T M Chernykh, M V Zhuravleva, G N Alejeva	102
Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка А.О.Конради	105	Treatment of arterial hypertension in special groups of patients. Left ventricular hypertrophy A O Konradi	105
Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе Е.И.Баранова, О.О.Большакова	111	Metabolic cardiovascular syndrome in postmenopause Ye I Baranova, O O Bolshakova	111
Аспирин и первичная профилактика ишемической болезни сердца П.С.Лагута	116	Aspirin and primary prevention of coronary heart disease P S Laguta	116
Роль мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) в оценке прогноза и эффективности лечения сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST А.Л.Верткин, Д.Б.Сапрыгин, В.А.Мошина	120	Role of brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) in the assessment of the prognosis and therapeutic effectiveness in heart failure in patients with acute non-ST-segment elevation coronary syndrome A L Vertkin, D B Saprygin, V A Moshina	120
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Влияние антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистые события у пациентов с ишемической болезнью сердца и нормальным артериальным давлением. Рандомизированное контролируемое исследование CAMELOT S Nissen, E Tuzcu, P Libby, P Thompson, M Ghali, D Garza, L Berman, H Shi, E Buebendorf, E Topol	125	ORIGINAL ARTICLES Effects of antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal blood pressure. Randomized controlled CAMELOT study S Nissen, E Tuzcu, P Libby, P Thompson, M Ghali, D Garza, L Berman, H Shi, E Buebendorf, E Topol	125
Эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы в патогенезе солечувствительной артериальной гипертензии О.В.Федорова, А.Я.Багров	132	Endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors in the pathogenesis of salt-sensitive arterial hypertension O V Fedorova, A Ya Bagrov	132
Оценка эффективности терапии симвастолом у больных ишемической болезнью сердца О.Д.Беляева, Е.В.Волкова, Н.В.Хромова, Н.В.Морошкина, О.И.Игнатьева, Е.Г.Сергеева, О.А.Беркович	138	Evaluation of the efficiency of simvastol therapy in patients with coronary heart disease O D Belyaeva, Ye V Volkova, N V Khromova, N V Moroshkina, O I Ignatyeva, Ye G Sergeyeva, O A Berkovich	138
ИНФОРМАЦИЯ О проведении празднования 100-летия изобретения русским врачом Н.С.Коротковым метода измерения артериального давления	142	INFORMATION On celebration of the 100th anniversary of the auscultatory blood pressure measuring method invented by the Russian doctor N.S. Korotkoff	142

Глубокоуважаемые читатели!

Одним из важнейших открытий начала XX века стал аускультативный метод измерения артериального давления, предложенный в 1905 г. Н.С.Коротковым. Трудно переоценить важность этого события, но именно с этого времени стало возможным детальное изучение артериальной гипертензии, первые описания которой появились несколько веков назад.

Итогом прошедшего столетия стало формирование концепции развития артериальной гипертензии как заболевания, где нарушение регуляции кровообращения связано с воздействием факторов риска в условиях генетической предрасположенности. Чрезвычайно важное значение имеют исследования, в которых установлено ведущее значение нейрогенных нарушений (активация симпатической нервной системы) и активизация гормональных систем (увеличение активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон, гиперинсулинемия и др.) в становлении и прогрессировании гипертонической болезни.

В последние десятилетия были получены новые данные о прогностическом значении систолического, диастолического и пульсового артериального давления (АД), о чем в тридцатые годы XX века указывалось в клинике Г.Ф.Ланга на основании использования аускультативного метода измерения АД. Характер суточных колебаний АД, высокая прогностическая значимость систолического и пульсового артериального давления, феномен белого халата – это далеко не полный перечень прогностических факторов, которые прямо связаны с измерением артериального давления.

Так распорядилась история, что имя автора всемирно известного метода измерения АД длительное время не получало должного внимания на его родине. И только 10 лет назад в Санкт-Петербурге была проведена первая конференция, посвященная Н.С.Короткову – в год 90-летия открытия метода.

Сегодня, отмечая 100-летие открытия нашим соотечественником метода измерения АД, мы обязаны вспомнить обстоятельства этого открытия, когда видный отечественный терапевт М.Я. Яновский, один из основоположников петербургской кардиологической школы Г.Ф.Ланга, обратил внимание молодого хирурга Н.С.Короткова на исключительную важность описанных им шумовых эффектов при пережатии артерии. Именно благодаря М.Я.Яновскому метод стал использоваться в клинической практике, и сегодня трудно представить обследование пациента у врача-терапевта без измерения артериального давления.

Проведение конгресса по проблеме артериальной гипертензии в Санкт-Петербурге – это не только дань уважения со стороны международной общественности заслуг наших учителей, но и признание достижений современной российской кардиологии.

Нет сомнения в том, что конгресс будет успешным и его итогом станет повышение интереса исследователей и врачей к проблемам патогенеза и терапии гипертонической болезни. Уверен, что наиболее важные материалы будут изложены на страницах нашего журнала.

Главный редактор Е.В. Шляхто

100 лет аускультативному методу измерения артериального давления: к юбилею Н.С.Короткова

G.Mancia, A.Zanchetti

Возможно, не все специалисты, занимающиеся изучением артериальной гипертензии, осведомлены о том, что конец XIX века был периодом интенсивных исследований, посвященных изобретению точных и неинвазивных методов измерения артериального давления. В этот процесс были вовлечены не только исследователи различных медицинских направлений, но также биологи и физики разных стран. Их публикации удивляют не только глубоким пониманием учеными физиологии циркуляции, искусностью аппаратов, предназначенных для измерения артериального давления, но также искренностью в осознании недостатков, справедливостью, с которой признавалось чужое содействие, и откровенностью, с которой собственные результаты, мысли и надежды разделялись с коллегами.

Кульминацией таких попыток стали два открытия, обеспечивших возможность некоторых наиболее важных успехов в кардиологических исследованиях XX века: описание сфигмоманометра Рива-Роччи в 1896–1897 гг. и открытие тонов Короткова в 1905 г. Значение открытия Н.С.Короткова было и остается до настоящего времени огромным по двум основным причинам. Во-первых, оно обеспечило возможность более точной оценки систолического артериального давления. Действительно, в оригинальной публикации было четко показано, что систолическое артериальное давление, измеряемое по появлению первых тонов, на несколько миллиметров ртутного столба выше, чем значение, определяемое по появлению пульса на лучевой артерии, как было предложено Рива-Роччи. Во-вторых, оно позволило вместе с систолическим давлением измерять и диастолическое артериальное давление, что было невозможно при использовании метода Рива-Роччи.

К сожалению, широкое применение тонов Короткова было отложено на несколько лет. Спустя 10 лет после публикации Короткова Janeway в одном из наиболее важных клинических докладов по гипертензии (определяемой исключительно по систолическому артериальному давлению) подтвердил важное значение диастолического давления и то, что при определении патологически высокого или низкого артериального давления оно должно иметь равное значение с систолическим давлением.

Наибольшая дань уважения, которую мы можем отдать яркому ученому Н.С.Короткову, состоит в том, чтобы помнить, что и через 100 лет, несмотря на огромное количество технологических усовершенствований, тоны, открытые им, остаются наиболее точным методом неинвазивного измерения артериального давления в клинической практике и популяционных исследованиях. Даже через 100 лет возможность точной оценки показателей систолического и диастолического давления помогает исследованиям в кардиологии.

Одним из наиболее важных аспектов существующего подхода к сердечно-сосудистому риску и сосудистому повреждению является внимание, уделяемое пульсовому давлению и эластичности крупных сосудов, что было бы невозможно без измерения диастолического артериального давления. Действительно, сущность патологии, называемой сегодня “изолированная систолическая гипертензия”, была впервые описана Volhard в 1918 г. после адаптации им метода измерения артериального давления Короткова: “Если диастолическое артериальное давление низкое, это означает, что эластичные свойства аорты снижены, т.е. имеет место склероз крупных сосудов”. Кто-то может иронично заметить, что столетний юбилей открытия Короткова пришелся на время, когда аускультативный метод рискует быть замененным на автоматические приборы, работа которых в большинстве своем основана на осциллометрическом методе. Однако эти приборы, широко и успешно применяющиеся как при домашнем, так и амбулаторном измерении артериального давления, в действительности измеряют среднее артериальное давление, а показатели систолического и диастолического давления рассчитываются с помощью специальных алгоритмов, которые должны проверяться исходно и периодически с помощью международных протоколов путем сравнения с традиционными измерениями, основанными на тонах Короткова. Следовательно, метод Короткова остается эталонным стандартом в измерении артериального давления в настоящем и, вероятно, останется им в будущем.

Journal of Hypertension 2005; 23: 1–2

Петербургский доктор Н.С.Коротков – основоположник новой эпохи в развитии мировой медицины

С.Е.Попов

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург



Резюме. В статье приводятся сведения об истории открытия в 1905 г. хирургом Военно-медицинской академии Н.С.Коротковым звукового метода измерения артериального давления у человека; метод Короткова прошел почти вековую проверку в медицинской науке и врачебной практике и стал общепризнанным мировым стандартом при измерении и оценке уровня кровяного давления у здоровых людей и больных с различными заболеваниями. Н.С.Коротков заслужил благодарность всего человечества и почетное место в списке гениальных умов XX века.

Досадно, что имя русского гения больше чем полстолетия оставалось неизвестным, в то время как его открытием изо дня в день широко пользовалось все цивилизованное человечество.

Автор в течение почти 40 лет проводил научно-историческое исследование, чтобы устранить серьезный пробел в истории медицины и всемирно увековечить память и славу о русском классике мировой медицины.

Ключевые слова: артериальное давление, метод Короткова.

Saint Petersburg doctor N.S. Korotkoff is the founder of a new epoch in the development of world medicine

S.Ye. Popov

Summary. The paper deals with the history of discovery of the auscultatory method for measuring blood pressure, made by N.S. Korotkoff, a surgeon of the Military Medical Academy; the Korotkoff's method has stood almost 100-year tests in medical science and medical practice and become the generally recognized world standard in measuring and assessing a blood pressure level in healthy individuals and patients with different diseases. N.S. Korotkoff has deserved the whole mankind's gratitude and a place of honor in the 20th century list of men of great intellect.

It is regrettable that the name of the Russian genius has remained unknown for more than 50 years while the whole civilized mankind has widely applied his discovery from day to day.

For almost 40 years, the author has made a research to bridge a serious gap in the history of medicine and to perpetuate the memory and fame of the Russian classical scholar of world medicine.

Key words: blood pressure, Korotkoff's method.

Россия о великом сыне сто лет спустя
Узнала вновь, чтоб свято помнили
Отныне простое имя – Коротков.
Звездой яркою сияет
И освещает путь вперед
Для тех, кто ищет и дерзает,
Для тех, кто новое найдет.
И пусть напоминает снова
"Светя другим, сгораю сам"
Бессмертный гений Короткова
Как завещание врачам.

Виктор Никифоров, врач

Истоки современных научных знаний о системе кровообращения берут начало, как известно, с фундаментального труда английского ученого Уильяма Гарвея "Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных", вышедшего из печати в 1628 г. Спустя сто лет после выхода книги Гарвея, когда появилась ньютонова механика, были предприняты попытки измерить на живом объекте физические характеристики функционального состояния системы кровообращения. В 1773 г. Хейлс (Hales) впервые измерил артериальное давление (АД) у лошади. С этой целью он вставил латунную трубку в бедренную артерию и соединил ее с вертикально установленной стеклянной трубкой; после снятия зажима с артерии кровь в трубке сразу же поднялась на высоту примерно 250 см и ее уровень стал колебаться синхронно с сокращением сердца.

У человека впервые АД было измерено в 1856 г. Февром у больного во время ампутации бедра. Оно оказа-

лось равным 120 торр (символ "торр" был принят в честь Торричелли для обозначения давления в 1 мм рт. ст./см²). Но, очевидно, что такой "кровавый" метод измерения АД у человека не мог быть использован во врачебной практике. Вот почему было предпринято много попыток, чтобы найти бескровный способ измерения АД (Bach, 1880; Potain, 1902, и др.).

Важный шаг вперед в решении этой проблемы сделал в 1896 г. Рива-Роччи (Riva-Rocci), который видоизменил прибор Боша и предложил свой метод. Этот метод заключается в сжатии плечевой артерии с помощью специальной манжеты, представляющей собой резиновый рукав шириной 4–5 см и длиной 40 см, заключенный в футляр из шелковой ткани. Манжета плотно накладывалась на плечо обследуемого человека и соединялась с ртутным манометром оригинальной конструкции; воздух в манжету нагнетался с помощью баллона до тех пор, пока не исчезал пульс на лучевой артерии. О величине АД судили по показаниям манометра в момент появления пульса на лучевой артерии в период постепенного снижения давления в манжете; среднее из 2–3 измерений показаний манометра принималось за систолическое АД. Однако прибор Рива-Роччи был громоздким и потому не нашел применения в широкой врачебной практике.

В январе 1905 г. М.В.Яновский в статье "О клинической методике определения механизма изменений артериального давления" сообщил, что в клинике Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга практикуется одновременное определение АД в плечевой артерии по системе Рива-Роччи, в лучевой артерии с помощью аппарата Гегерштедта, а в пальцевой артерии – прибором Гертнера. Получаемые при этом показатели систоличес-

кого АД оказались настолько различными, что невозможно было отдать предпочтение какому-либо одному из этих методов.

Из представленного обзора следует, что с момента описания Гарвеем замкнутой системы кровообращения врачи в течение почти трех столетий не имели практической возможности измерять АД у человека. Появление на пороге XX века метода Рива-Роччи, позволяющего определять только систолическое АД, не решало задачи оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, ибо давление крови в артериях в течение каждого сердечного цикла ритмически пульсирует в такт работе сердца: во время систолы (сокращения сердца) – максимальное (систолическое) АД, во время диастолы (расслабления сердца) – минимальное (диастолическое) АД.

Фундаментальное решение проблемы определения систолического и диастолического АД у человека связано с научным открытием скромного петербургского хирурга Николая Сергеевича Короткова. История этого эпохального открытия весьма интересна и поучительна.

Когда наша армия во время русско-японской войны несла большие потери, молодой хирург Военно-медицинской академии Н.Коротков добровольно в июне 1904 г. выехал на фронт старшим врачом санитарного отряда. Оснащение отряда, сформированного Георгиевской общиной сестер милосердия Общества Красного Креста, позволяло развернуть лазарет на 300–400 коек. В связи с этим перед отправкой на войну Коротков серьезно изучал специальную литературу, беседовал с профессорами и врачами, имевшими опыт оказания помощи раненым, освоил методы измерения систолического АД с помощью аппарата Рива-Роччи и тонометра Гертнера.

На фронте доктор Коротков, оказывая помощь раненым с огнестрельными ранениями крупных артерий, задавался целью уменьшить число инвалидов после перевязки сосудов. Однако для этого необходимо было найти такие признаки, которые бы позволили хирургу до операции определить “судьбу” раненой конечности: останется ли конечность после перевязки поврежденной артерии жизнеспособной или она сразу же омертвеет и ее тут же придется ампутировать?

Поиски таких признаков Н.С.Коротков, несмотря на трудные условия боевой обстановки, проводил весьма тщательно, с использованием многочисленных методов исследования (пальпация, сфигмография и др.). Как сле-

дует из официальных документов, Н.С.Коротков лично произвел 35 операций раненым с травматическими аневризмами. И каждая из этих операций была по-своему примечательна, за каждой из них стояли конкретная человеческая судьба, боль, отчаяние и надежда.

Продолжая настойчиво и последовательно, шаг за шагом, решать поставленную перед собой задачу, Н.С.Коротков как-то вспомнил совет Н.И.Пирогова – в трудных случаях распознавания аневризм выслушивать сосуды. Это послужило еще одним толчком в поиске решения, которое целенаправленно искал натруженный мозг. Он стал систематически выслушивать сосуды у раненых с аневризмами и обнаружил какие-то звуки, которые при определенных условиях изменялись строго закономерно.

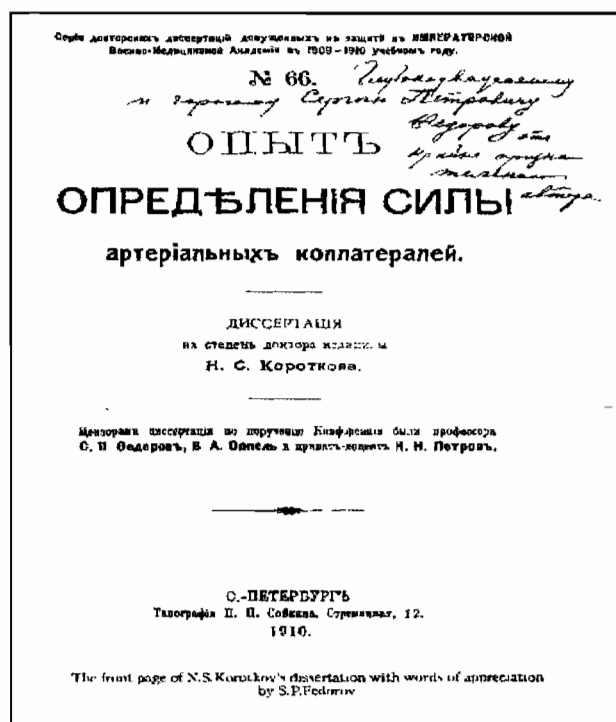
Н.С.Коротков установил, что если наложить на плечо манжету Рива-Роччи и быстро поднять в ней давление до исчезновения пульса на лучевой артерии, то никакие звуки в дистальном отрезке плечевой артерии не выслушиваются; но затем, если постепенно снижать давление в манжете, в том же месте сначала выслушиваются тоны, потом шумы, затем громкие тоны, интенсивность которых постепенно уменьшается, и, наконец, все звуки в плечевой артерии полностью исчезают. Именно такое закономерное чередование звуков, впервые открытое Н.С.Коротковым при декомпрессии плечевой артерии, позднее, после возвращения с фронта и опытов на собаках, легло в основу открытого им звукового метода измерения систолического (максимального) и диастолического (минимального) АД у человека. Открытие этого метода, как видим, было закономерным и неизбежным результатом его специальных исследований силы артериальных коллатералей у раненых с аневризмами.

Впервые Н.С.Коротков сообщил об открытом им звуковом (аускультативном) методе измерения АД у человека 8 ноября 1905 г. на научной конференции врачей Военно-медицинской академии в форме доклада со скромным названием: “К вопросу о методах исследования кровяного давления”; тезисы этого доклада опубликованы в журнале “Известия Императорской Военно-медицинской академии”; 1905, т. XI, № 4, с. 365.

Вскоре метод Короткова получил развитие в академических клиниках проф. С.П.Федорова и проф. М.В.Яновского, а затем триумфально в короткое время распространился во всех странах мира. В настоящее время метод Короткова является общепризнанным мировым стандартом при измерении и оценке уровня АД. Без преувеличения можно утверждать, что в истории мировой медицины XX века вряд ли есть другое такое научное открытие, которое бы так повседневно и так широко использовалось во врачебной практике, как метод Короткова.

Метод Короткова ознаменовал новую эпоху в изучении функционального состояния сердечно-сосудистой системы у здоровых и больных людей, заложил начало учения о гипертонической болезни и других формах повышения АД. Благодаря простоте, точности и доступности этот метод успешно прошел почти вековую проверку на практике в разных условиях работы врача и исследователя.

Научное открытие Н.С.Короткова представляет собой гениальный взлет русской научной мысли, как озарение, возникшее у него в результате напряженной работы души и ума. Благодаря этому открытию он заслужил глубокую благодарность всего человечества и почетное место в списке гениальных умов XX века. Его открытие является ярким примером достоинства отечественной медицинской науки и доказательством необходимости ученых всех стран с большим вниманием и почтением относиться к достижениям русских ученых. Если бы Н.С.Коротков (1874–1920) прожил дольше, то он, по-нашему глубокому убеждению, мог быть удостоен Нобелевской премии за беспрецедентный вклад в мировую медицину.



Однако досадно, что наша память о классике мировой медицины оказалась неблагодарной. "Кто бы мог подумать, что Коротков, чье имя постоянно упоминается в медицине, а его метод повседневно используется в широкой врачебной практике, мог быть игнорирован историками медицины", — недавно писали M.Jasher и E.O.Brien в своей очерке "В поисках Короткова". А еще раньше, в 1962 г., патриарх канадской кардиологии H.N.Segall, несмотря на почтенный возраст, специально приезжал в Ленинград с единственной целью узнать все о жизни Н.С.Короткова и найти его фотографию. "У меня было много встреч в медицинских крутах, — позднее писал он, — но не было встречи ни с одним человеком, который что-либо знал о Короткове".

Все это побудило меня в течение четырех десятков лет проводить научно-историческое исследование, чтобы на основе достоверных фактов и архивных документов воссоздать образ Н.С.Короткова как человека, врача и ученого. Вместе с моим учеником В.И.Чхарташвили нам удалось найти достоверную фотографию Н.С.Короткова и его сына Сергея, врача по лечебной физкультуре, без которого многие страницы жизни классика медицины оказались бы закрытыми от нас. Удивительно, что в семейном архиве у Сергея не было ни одной фотографии отца. Нам выпала счастливая возможность подарить С.Н.Короткову фотографию его знаменитого отца.

На основании собранных материалов мною была подготовлена рукопись монографии "Лекарь Николай Коротков", но издать ее из-за финансовых трудностей в государственном издательстве "Медицина" не удалось. Это вызвало грустное размышление, поскольку научное открытие Н.С.Короткова, по моему мнению, вполне сопоставимо в развитии мировой медицины с открытиями Рентгена X-лучей и Флеминга эры антибиотиков. Рентген и Флеминг, как известно, за свои открытия удостоены самых высоких почестей на мировом уровне. Даже бедная Советская власть в 1918 г. впервые в мире открыла Рентгеновский научно-исследовательский институт, в 1920 г. в нашем городе при жизни Рентгена ему был открыт первый в мире памятник, а улица, на которой расположен Рентгеновский НИИ, была переименована в улицу Рентгена. Однако Россия напрочь забыла о гениальном открытии Н.С.Короткова и упустила реальную

возможность иметь среди своих соотечественников еще одного лауреата Нобелевской премии.

К счастью, мой учитель акад. Н.Н.Савицкий в 1955 г. в своей Актной речи, посвященной 157-летию Военно-медицинской академии, с гордостью отметил, что в академии открыт звуковой метод определения артериального давления, но с горечью сказал, что "память о самом авторе почти исчезла даже среди сотрудников академии, из которой вышло это открытие".

В 1995 г. на Всероссийской научной конференции мой доклад о докторе Н.С.Короткове привлек большое внимание вице-президента the Bristol-Myers Squibb Company доктора R.S.Wanless, который после ознакомления с рукописью моей монографии оказал спонсорскую помощь для издания книги на русском языке "Лекарь Николай Коротков" (1996) и на английском языке "Nikolay S. Korotkov: A Store of unknown doctor with AN immortal name" (1998).

В 1998 г. нами было учреждено СПб. ОО "Мемориальное общество им. Н.С.Короткова", по инициативе которого на фасаде здания клиники Военно-медицинской академии, в которой работал Н.С.Коротков (Выборгская наб., д. 3), в торжественной обстановке была открыта мемориальная доска с надписью: "В этом здании выдающийся хирург Николай Сергеевич Коротков в 1905 г. открыл метод измерения кровяного давления у человека, получивший во врачебной практике всемирное признание".

Известно, что недостатком метода Короткова является то, что он не позволяет непрерывно регистрировать кровяное давление у человека в течение длительного времени. Основным препятствием для этого является венозный стаз, возникающий ниже наложенной манжеты. В связи с этим современная наука внесла существенные дополнения в технику определения АД: тоны Короткова с помощью специального прибора трансформируются в визуальные сигналы или цифровые обозначения, которые снимаются с регистрирующего прибора и видны на табло; манжету снабдили автоматическим компрессором, фонендоскоп заменили микрофоном, слух врача — электронным устройством. Благодаря этому возник оригинальный метод — суточное мониторирование АД, позволяющее врачу оценивать изменение уров-

Др. Н. С. Коротковъ. Къ вопросу о методахъ исследования кровяного давления (изъ клиники проф. С. П. Федорова).

На основаніи своихъ наблюденій докладчикъ пришелъ къ тому заключенію, что вполне сжатая артерія при нормальныхъ условіяхъ не даетъ никакихъ звуковъ. Воспользовавшись этимъ явленіемъ онъ предлагаетъ звуковой методъ опредѣленія кровяного давления на людяхъ. Рукавъ Riva-Rossi накладывается на среднюю $\frac{1}{2}$ плеча; давление въ рукавъ быстро повышается до полного прекращенія кровообращенія ниже рукава. Затѣмъ, предоставивъ ртути манометра падать, лѣтскимъ стетоскопомъ выслушиваютъ артерію тотчасъ ниже рукава. Сперва не слышно никакихъ звуковъ. При паденіи ртути манометра до известной высоты появляются первые короткіе тоны, появленіе которыхъ указываетъ на прохожденіе части пульсовой волны подъ рукавомъ. Слѣдов., цифры манометра, при которыхъ появился первый тонъ соотвѣтствуютъ максимальному давленію. При дальнѣйшемъ паденіи ртути въ манометръ слышатся систолическіе компрессионные шумы, которые переходятъ снова въ тоны (вторые). Наконецъ, всѣ звуки исчезаютъ. Время исчезновенія звуковъ указываетъ на свободную проходимость пульсовой волны; другими словами, въ моментъ исчезанія звуковъ минимальное кровяное давленіе въ артеріи превысило давленіе въ рукавъ. Слѣд., цифры манометра въ это время соотвѣтствуютъ минимальному кровяному давленію. Опыты на животныхъ дали положительныя результаты. Первые шумотоны появляются (на 10—12 мм.) раньше, нежели пульсъ, для ощущенія котораго (r. av. radialis) требуется прорывъ большей части пульсовой

ИЗВѢСТІЯ ИМПЕРАТОРСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМІИ

1905

Декабрь. № 4.

Томъ XI.



С. ПЕТЕРБУРГЪ.
Типографія М. Мамаева. 1906

ния кровяного давления у человека с интервалами измерения от 1 до 8 раз в течение каждого часа суток. Кинематографический мир поведения АД у человека уже начинает открываться перед нами. Но как бы далеко вперед не ушла в содружестве с технической мыслью медицинская наука, в основе всех достижений на этом пути всегда будет простой, доступный и изящный звуковой метод Н.С. Короткова.

Н.С. Коротков умер 14 марта 1920 г. в возрасте 46 лет от туберкулеза легких и похоронен на Богословском кладбище Санкт-Петербурга. Он оставил нам не только новый метод функционального состояния сердечно-сосудистой системы, но и поучительный пример того, как острый и пылкий ум превращает, казалось бы, случайное явление в научное открытие мирового уровня. Н.С. Коротков оставил нам и пример своей жизни, без остатка отданной России, врачебному долгу и людям.

Чтобы воздать должное памяти великого доктора, у нас возникла идея об учреждении Международной премии и золотой медали им. Н.С. Короткова по аналогии с решением Лиги Международного Красного Креста в 1912 г. об учреждении медали в честь английской сестры милосердия Флоренс Найтингейл, как высшей награды для медицинских сестер. Премия и медаль имени Н.С. Короткова, по нашему мнению, должны иметь рейтинг высшей награды для врачей, которые прославились в мире своей доблестной врачебной деятельностью и научными открытиями в медицине. В этой связи по нашей инициативе Ученый совет Военно-медицинской академии под председательством акад. Ю.Л. Шевченко принял решение (25.01.99) об учреждении Международной премии и золотой медали им. Н.С. Короткова для награждения знаменитых врачей мира.

В период главных юбилейных мероприятий празднования 300-летия Санкт-Петербурга в День науки (26 мая) была запланирована торжественная церемония вручения Международной премии и золотой медали им. Н.С. Короткова достойным ученым и врачам, но она не получила финансовой поддержки ни у высших руководителей России и Санкт-Петербурга, ни у супербогатых предпринимателей.

Тем не менее наша совесть истинных патриотов России и почитателей русского гения мировой медицины не позволяет нам отказываться от задуманных планов развития научного наследия Н.С. Короткова по увековечиванию его памяти, особенно в период празднования 100-летнего юбилея использования метода Короткова в научно-практической деятельности медицинских работников всех стран мира.

“Ведь велик и могуч должен быть народ, которому для выполнения исторической его задачи, – говорил Н.В. Склифосовский при открытии памятника Н.И. Пирогову, – понадобилась 1/6 часть Вселенной. И вот на всем этом необитаемом пространстве почти не видно памят-

ников, свидетельствующих о деяниях этого народа. Мы имеем свои заслуги перед человечеством”.

Метод Короткова царит в мировой медицине. Он нужен очень многим людям, он нужен всему человечеству – ведь почти 50% населения страдают артериальной гипертензией, сопряженной с роковыми последствиями (внезапная смерть, инсульт, инфаркт миокарда и др.).

Уважаемый читатель, если Вам придется измерять кровяное давление, то вспомните с благодарностью Н.С. Короткова и подумайте о своих возможностях оказать информационную и финансовую поддержку Мемориальному обществу им. Н.С. Короткова для реализации мероприятий в память русского “колумба” человеческой реки жизни (установления достойного памятника и др.).

Надеемся, что среди участников Конгресса немало патриотов России и почитателей научных открытий петербургских ученых на благо всего человечества, которые имеют духовную потребность оказать благотворительные пожертвования для всемирного увековечивания должной памяти классика мировой медицины Н.С. Короткова.

С предложениями просим обращаться по тел./факс + 7(812) 542-14-45 или по электронной почте E-mail: wma_2000@hotmail.Com

Литература

1. Коротков Н.С. К вопросу о методах исследования кровяного давления. *Известия императорской Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга* 1905, 11 (4): 365–7.
2. Коротков Н.С. К вопросу о методах определения кровяного давления, 2-е предварительное сообщение. *Известия императорской Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга* 1906, 12 (2): 254–7.
3. Коротков Н.С. К вопросу о методах исследования кровяного давления. *Врачеб. газета* 1906, 5: 128–9.
4. Коротков Н.С. К вопросу о методах определения кровяного давления, 2-е предварительное сообщение. *Врачеб. газета* 1906, 10: 278–9.
5. Коротков Н.С. Опыт определения силы артериальных коллатералей. Диссертация на степень доктора медицины. Санкт-Петербург: Типография П.П. Сойкина, 1910. 1–154, илл.
6. Крылов Д.О. Об определении кровяного давления по звуковому способу д-ра Н.С. Короткова. *Известия императорской Военно-медицинской академии* 1906, 13 (2): 113–35.
7. Ланг Г.Ф., Мансветов С.М. К вопросу о клинической методике определения кровяного давления. *Труды общества русских врачей* 1908, 403–44.
8. Косицкий Г.И. Звуковой метод исследования кровяного давления. *М. Медицина* 1959.
9. Попов С.Е. К 100-летию со дня рождения Н.С. Короткова. *Воен. врач* 1974, 5: 4.
10. Савицкая Н.Н. Биографические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. *Л. Медицина*, 1974.
11. Попов С.Е. *Лекарь Николай Коротков*. СПб. Лениздат, 1996.
12. Cantwell J.D., Nicolai S. Korotkoff (1874–1920). *Clin. Cardiol.* 1989, 12: 233–5.
13. Segall H.D. Dr. N.S. Korotkoff. Discovery of the auscultatory method for measuring arterial pressure. *Ann. Intern. Med.* 1975, 83: 561–2.
14. Popov S.E. Nikolai S. Korotkoff: a story of unknown doctor with an immortal name. *Amipress, Smolensk* 1998, 1–108.

Михаил Владимирович Яновский: кардиология – связь времен

С.Н.Шуленин, А.Г.Обрезан
Кафедра и клиника пропедевтики внутренних
болезней Военно-медицинской академии
им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

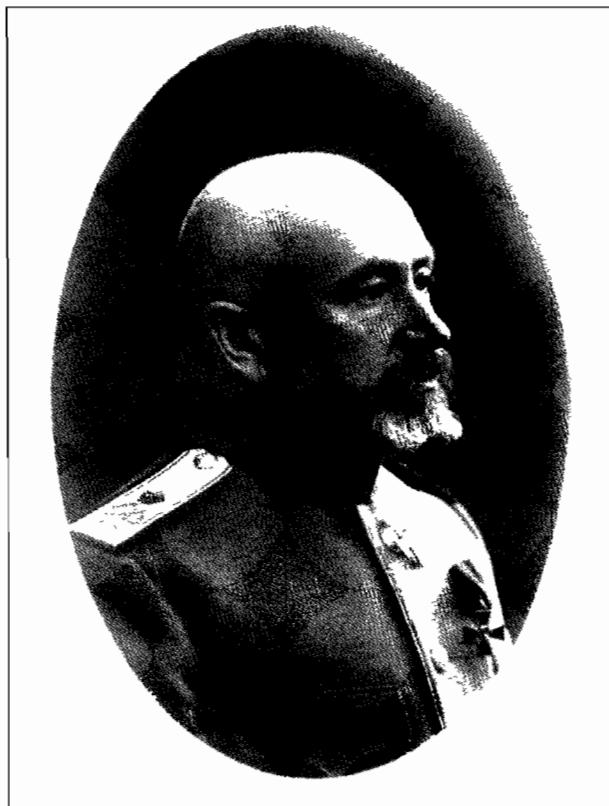
При проведении научных и практических форумов в России и за рубежом всегда возникает необходимость определенной ревизии медицинских знаний, накопленных нашими великими предшественниками. Эта негласная традиция заставляет нас вновь и вновь обращаться к историческому врачебному наследию.

В 2004 г. исполнилось 150 лет со дня рождения выдающегося ученого и клинициста, профессора Военно-медицинской академии академика Михаила Владимировича Яновского, ученика Сергея Петровича Боткина и основателя собственной научной школы. М.В.Яновский был не только хранителем боткинской школы терапевтов, но и продолжателем дела своего гениального учителя: он оставил значительный след в отечественной медицине как замечательный клиницист, педагог, выдающийся ученый, основатель терапевтической школы. В руководимой им клинике защищены 74 докторские диссертации, многие его ученики впоследствии стали профессорами и сами возглавили кафедры медицинских вузов нашей страны, сохраняя и развивая идеи своего учителя. Среди воспитанников М.В.Яновского можно упомянуть академиков Г.Ф.Ланга, Н.А.Куршакова, профессоров А.С.Лебедева, Д.О.Крылова, Э.А.Гранстрема и многих других.

М.В.Яновский родился 29 октября 1854 г. в Миргородском уезде Полтавской губернии в семье священника. Получив базовое образование в Полтавской духовной семинарии, Михаил Владимирович в 1873 г. поступил на естественный факультет Петербургского университета. Студенческие годы Яновского совпадают с расцветом естественных наук. Кафедру физиологии университета возглавлял выдающийся ученый И.М.Сеченов, а химию преподавал гениальный Д.И.Менделеев. Среди преподавателей университета были и другие выдающиеся ученые, сыгравшие огромную роль в формировании мировоззрения будущего академика, вызвали в нем страстный интерес к естественным наукам.

Окончив 28 ноября 1877 г. Петербургский университет со степенью кандидата естественных наук, М.В.Яновский сдал экзамены по анатомии, физиологии и гистологии и поступил в Императорскую медико-хирургическую академию. Как кандидат естественных наук, он был зачислен сразу на III курс.

Время учебы М.В.Яновского в академии и первые годы его врачебной деятельности совпали с периодом расцвета Медико-хирургической академии, который был в значительной мере связан с деятельностью проф. П.А.Дубовицкого, который в 1857–1867 гг. был президентом академии. Благодаря стараниям Дубовицкого в Медико-хирургической академии на высочайшем уровне была поставлена теоретическая подготовка слушателей, созданы все условия для изучения (в том числе экспериментального) естественных наук. Во главе кафедр академии в те годы стояли выдающиеся ученые, создавшие славу отечественной медицины. Кафедру гигиены возглавлял выдающийся русский гигиенист А.П.Доброславин, кафедру органической химии – известный уче-



ный и композитор А.П.Бородин, академическую хирургическую клинику – Н.В.Склифосовский, академическую терапевтическую клинику, с которой в дальнейшем будет тесно связана судьба М.В.Яновского, – С.П.Боткин, находившийся в то время в зените славы.

20 декабря 1880 г. М.В.Яновский окончил академию, получив диплом лекаря с отличием. После выпуска его зачислили на службу в качестве младшего врача кадрового пехотного полка. Вскоре, однако, Михаил Владимирович был отозван оттуда в связи с прикомандированием в декабре 1881 г. к клинике С.П.Боткина для усовершенствования в должности институтского врача.

В Академической терапевтической клинике Яновский продолжил обучение и научную работу под руководством С.П.Боткина, начатую еще в студенческие годы. Итогом ранних научных трудов М.В.Яновского стала диссертационная работа на степень доктора медицины: "О влиянии масляной кислоты на почки и об угнетающем действии ее на нервную систему".

23 января 1885 г. по ходатайству С.П.Боткина перед Конференцией академии М.В.Яновский был утвержден в звании ассистента Академической терапевтической клиники. Михаил Владимирович был последним ассистентом С.П. Боткина и одним из составителей курса его клинических лекций в 1883–1888 гг. 10 мая 1886 г. М.В.Яновский после прочтения двух пробных лекций был удостоен Конференцией академии звания приват-доцента и допущен к чтению лекций по внутренним болезням.

Во время болезни С.П.Боткина М.В.Яновский замещал его в должности профессора кафедры. 12 декабря 1889 г. С.П.Боткин скоропостижно скончался, и в течение академического года М.В.Яновский совместно с двумя другими известными учениками Боткина, Н.И.Соколовым и В.Н.Сиротининым, возглавлял клинику.

В течение ряда последующих лет Михаил Владимирович занимал должность помощника главного врача Клинического госпиталя и одновременно состоял доцентом Академической терапевтической клиники.

В 1896 г., после смерти проф. Ю.Т.Чудновского, М.В.Яновский был избран профессором кафедры диагностики и общей терапии, которую возглавлял в течение почти 30 лет (ныне кафедра и клиника пропедевти-

ки внутренних болезней Военно-медицинской академии).

Михаил Владимирович Яновский очень серьезно смотрел на педагогический процесс, много внимания уделял преподавательской деятельности. На всей его педагогической практике лежала печать той необычной методичности, которая отличала Михаила Владимировича как человека, клинициста и ученого. Благодаря его таланту преподавание диагностики было поставлено на его кафедре, по всеобщему признанию, на недостижимую для того времени высоту. Систематичность при ведении курса лекций и практических занятий по диагностике и лекций по общей терапии, образцовое умение выделять в преподавании главное делали изложение предмета М.В.Яновским поистине классическим.

Кафедра диагностики и общей терапии внутренних болезней, по мнению Яновского, должна была дать студентам III курса основы клиники внутренних болезней, ознакомить их с симптоматикой, методами исследования, а также принципами лечения. На кафедре врачебной диагностики студент получает основные сведения из области медицины, на основе которых составляется прочный фундамент всей его будущей врачебной деятельности. В то же самое время изучение диагностики и общей терапии постоянно выдвигает перед студентом сложные проблемы, требующие дополнительных разъяснений. Необходимость для кафедры частной патологии и терапии опираться на кафедру диагностики и общей терапии, а последней по ходу преподавания черпать разъяснения из систематического курса внутренних болезней создала в будущем условия для организации в 1913 г. первой в России пропедевтической клиники и объединения в дальнейшем указанных кафедр в одну: кафедру пропедевтики внутренних болезней. По обоим предметам Михаил Владимирович Яновский написал учебники: "Курс диагностики внутренних болезней" и "Курс общей терапии внутренних болезней".

Лекции М.В. Яновского сопровождались большим количеством демонстраций, что существенно облегчало усвоение излагаемого материала. "Подбор соответствующих больных, — вспоминает один из ближайших учеников Яновского А.С.Лебедев, — был настолько удачен, что некоторые его демонстрации сохранились в памяти слушателей на всю жизнь". Считая, что диагностику внутренних болезней следует по преимуществу изучать на конкретном материале, Михаил Владимирович особое внимание уделял практическим занятиям. Он старался принимать участие в них и с каждой студенческой группой лично проводил по одному занятию по заболеваниям сердца и дыхательных органов, останавливаясь на основных вопросах в этих наиболее трудных отделах диагностики.

Как руководитель клиники Михаил Владимирович Яновский поражал всех своей методичностью и превосходным руководством лечебным делом. Он посещал клинику ежедневно, не исключая выходные и праздничные дни. Сотрудники следовали его примеру, и это им не было в тягость, так как работа в клинике давала им полное удовлетворение. Обладая огромным опытом, М.В.Яновский проводил обследование больных очень сосредоточенно. Его клинический разбор отличался объективностью и исключительной методичностью и был крайне ценным в педагогическом отношении. Регулярные обходы в клинике, во время которых заслушивались подробные отчеты ординаторов, происходили 2 раза в неделю. В другие дни Михаил Владимирович консультировал всех больных, нуждавшихся в его осмотре. Во время обходов Яновский заходил во все подсобные помещения, пробовал пищу больных. Раз в неделю он просматривал все истории болезни, делая в них свои замечания, 2 раза в неделю вел амбулаторный прием в присутствии курсантов III курса, а по вторникам устраивались клинические консультации с реферативными сообщениями сотрудников по текущей литературе, на ко-

торых Михаил Владимирович всегда присутствовал и делал ценные резюме. Сказанного вполне достаточно, чтобы показать, каким выдающимся педагогом и клиницистом был М.В.Яновский и какие высокие требования он предъявлял к врачам.

Помимо выдающихся достижений в педагогической и лечебной деятельности М.В.Яновский знаменит как ученый. Как уже упоминалось, научную деятельность Михаил Владимирович начал в клинике С.П.Боткина, под его непосредственным руководством, но наибольшую известность ему принесли уже собственные труды, выполненные в годы заведования кафедрой диагностики и общей терапии.

Научные труды Михаила Владимировича отличались широтой интересов и глубиной экспериментальной проработки изучаемых вопросов. Так, в 1883 г. он напечатал ряд научно-практических статей: "Случай простой язвы желудка"; "К учению о влиянии на животный организм больших количеств воды при введении ее в желудок"; в 1884 г. — "Об угнетающем действии на нервную систему нитриновых солей нескольких летучих жирных кислот"; "О различном отношении к воде красных кровяных телец внутри сосудистой системы животного"; в 1885 г. — "Об азотистом обмене при раковых заболеваниях"; в 1886 г. — "Множественные бронхоэктатические каверны, дававшие клинические явления большой плевральной полости, вскрывшейся в бронх"; "Об аналогии между некоторыми формами уремии и хроническими отравлениями вообще"; "Об отношении крови к 0,4% раствору поваренной соли в течение брюшного тифа"; "Об отношении крови к слабым растворам поваренной соли в течение возвратного тифа"; в 1888 г. — "Об отношении крови к слабым растворам поваренной соли в течение брюшного тифа"; в 1893 г. — "Насколько основательны доводы в пользу измерения окружности груди как метода для определения возмужалости и силы организма"; в 1896 г. — "Орех кола как средство, уменьшающее траты организма" и др.

В научных исследованиях М.В.Яновского и его школы особое место занимали вопросы кровообращения. С его именем связано введение в России в обиход клинического исследования методики бескровного измерения артериального давления (АД). Именно в клинике Яновского впервые были детально изучены методы определения кровяного давления в плечевой, пальцевых артериях и капиллярах. С именем Яновского связаны клиническое осмысление и внедрение в практику "коротковоскового" звукового метода определения АД. Открытие последнего произошло в известной степени случайно: врач-хирург Военно-медицинской академии Н.С.Коротков, изучая коллатеральное кровообращение, во время одного из своих экспериментов при выслушивании фонендоскопом периферических артерий обнаружил гамму компрессионных звуковых сосудистых явлений. Вначале он не придал своему открытию особого значения, однако решил поделиться своими наблюдениями с Михаилом Владимировичем Яновским. Последний оценил значение полученных Коротковым данных, считая, что они могут быть положены в основу нового способа определения АД — звукового. Именно по совету Яновского Н.С.Коротков в 1905 г. опубликовал результаты своих исследований в "Известиях императорской Военно-медицинской академии". Так был открыт оригинальный способ измерения АД, вот уже на протяжении века не утративший своей актуальности. В дальнейшем вопрос этот был детально разработан самим М.В.Яновским и его учениками, прежде всего Д.О.Крыловым. Вскоре звуковой метод определения АД приобрел мировую известность и получил признание.

Учитывая огромные преимущества для клиники звукового метода, Яновский отнюдь не отказался от применения предложенных ранее методов измерения АД. Наоборот, для более полного представления о гемодинамике он настаивал на комплексном исследовании кро-

вяного давления одновременно несколькими методами. Для этого в его клинике было принято пользоваться сочетанной методикой сфигмографического исследования в виде параллельного определения АД в плечевой артерии звуковым, осцилляторным и пальпаторным методами. Наряду с этим обычно также проводилось измерение кровяного давления в лучевой артерии аппаратом Потена и в пальцевых артериях по методу Гертнера; исследовалось также и капиллярное давление. С именем Яновского связано открытие звукового феномена "бесконечного тона", который заключается в самопроизвольном звучании плечевой артерии без всякого ее пережатия манжетой сфигмоманометра.

Сопоставление и изучение фактов, полученных в ходе исследований Яновским и его учениками, натолкнули Михаила Владимировича на мысль о наличии у артериальных сосудов помимо функции эластичности и тонуса особой, присущей им функции ритмических изменений артериального тонуса. На основании этого была создана теория "периферического сердца", наиболее известная среди научного наследия Михаила Владимировича Яновского. Он считал, что артериальные сосуды отвечают активными сокращениями своей стенки на идущее от сердца пульсовое растяжение, встречающее каждый участок сосуда в относительно расслабленном состоянии. Так как пульсовое растяжение пробегает по сосуду в периферическом направлении, то вслед за ним направляется волна активного сосудистого сокращения. Отдельные сосудистые сокращения слагаются при этом в дистально направляющуюся перистальтическую волну, гонящую кровь в направлении к периферии. Таким образом, периферическое артериальное сердце М.В.Яновский представлял себе как активную систолу-диастолу сосудов, находящуюся в гармоническом сочетании с фазами сердечной деятельности, как ритмические колебания сосудистого тонуса.

Основными доказательствами теории "периферического сердца" явились многочисленные факты о том, что периферическое артериальное русло имеет автономную активность в изменении сосудистого тонуса. Так, было отмечено, что при сужении сосудов происходит усиление сосудистой перистальтики, подобно тому как усиление кишечной перистальтики находится в зависимости от стеноза кишок. С.П.Заводская наблюдала различные степени сосудистого напряжения в разные моменты прохождения пульсовой волны с преобладанием напряжения в диастолической части. Преобладание тонуса диастолической части при сдавлении вышележащего участка артерии описал Н.А.Куршаков: "...подавляется первая систолическая волна и оказываются выше диастолические волны; пульс принимает твердые формы, несмотря на уменьшенное при этом наполнение сосуда". Повышение периферического давления под манжетой при измерении высоты периферического давления отмечали А.А.Миллер и А.Л.Мясников (1926). Развивая эту научную идею, М.В.Яновский определил периферическое сердце как "ритмические изменения артериального тонуса, перистальтической природы, распространяющиеся к периферии и помогающие сердцу в его пропульсивной работе". По настоящее время высказанные Яновским предположения сохраняют свою научную значимость, позволяя адекватно объяснить многие гемодинамические процессы, происходящие в организме.

М.В.Яновский является не только основоположником русского учения о кровяном давлении и артериальном тонусе, круг его научных интересов был значительно шире. Михаил Владимирович являлся пионером в области изучения венозного давления в клинике. С его именем связано открытие бескровного метода измерения венозного давления. По его указаниям одним из учеников, П.И.Цыпляевым, в 1903 г. был сконструирован первый прибор для определения венозного давления.

Другой важной отраслью научного поиска М.В.Яновского являлась гематология. Еще в ранний период научной деятельности Михаила Владимировича привлекала про-



капсула каминной стеной

Уникальный антагонист рецепторов ангиотензина II

- высокой эффективностью в отношении связывания АТ₁ рецепторов
- самой обширной доказательной клинической базой
- хорошей переносимостью
- доказанным протективным действием на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума

ДИОВАН®
ВАСАРТАН
селективный, эффективный, протективный

Блокатор рецепторов ангиотензина II

Состав и форма выпуска

Валсартан. Капсулы 80 и 160 мг. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 и 160 мг.

Показания

Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность.

Дозирование

Артериальная гипертензия. 80 мг один раз в сутки. Если не удастся достичь адекватного снижения артериального давления, доза может быть увеличена до 160 мг или дополнительно может быть назначен другой антигипертензивный препарат (например, диуретик). Хроническая сердечная недостаточность. Начальная доза 40 мг (1/2 таблетки 80 мг) два раза в сутки ежедневно. В дальнейшем дозу ДИОВАНА следует увеличивать методом «титрования» до максимальной переносимой (до 80 мг или 160 мг 2 раза в сутки).

Противопоказания

Известная гиперчувствительность к компонентам препарата. Беременность.

Предостережения

Повышенный риск развития артериальной гипотензии у больных с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови, стеноз почечной артерии, выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин); билиарный цирроз, obstruction желчевыводящих путей. Осторожность при сопутствующем лечении калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или калийсодержащими добавками.

Лактация

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью следует проводить «титрование» дозы и контролировать АД в начале терапии. Не рекомендуется использовать ДИОВАН в комбинации с ингибитором АПФ и бета-адреноблокатором. У пациентов с тяжелой ХСН возможно развитие нарушения функции почек, поэтому в процессе терапии ДИОВАНом следует контролировать диурез и функцию почек.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, недомогание наблюдались с одинаковой частотой у пациентов с артериальной гипертензией, получавших валсартан, и пациентов, получавших плацебо. По результатам контролируемых исследований частота такого нежелательного явления как кашель у больных, получавших валсартан, была достоверно ниже, чем у больных, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, и была сходной с частотой этого явления у больных, получавших плацебо. Постмаркетинговые данные свидетельствуют об очень редких случаях возникновения реакций гиперчувствительности (например, ангионевротический отек) и нарушении функции почек.

У больных с ХСН более часто отмечалось головокружение, в некоторых случаях — повышение (обычно незначительное и преходящее) содержания в сыворотке азота мочевины, креатинина и калия.

Упаковка

Капсулы 80 мг и 160 мг — в упаковке 28 шт. Таблетки, покрытые оболочкой, 80 мг и 160 мг — в упаковке 28 шт.

Примечание

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочтите полную информацию о препарате.

NOVARTIS

Полную информацию о препарате можно получить в представительстве компании «Новартис Фарма Сервисес Инк.» 123104, Москва, Большой Палашевский пер. 15

Тел.: (095) 967-1270; факс: (095) 967-1268
www.novartis.ru, www.diovan.ru

блема осмотической устойчивости эритроцитов, позднее он со своими учениками предпринял ряд работ по изучению химической устойчивости эритроцитов. Если до сих пор гематологические исследования сводились в основном к морфологическому изучению форменных элементов крови, то в работах Яновского была поставлена задача подойти к исследованию красной крови с целью изучения биохимических и биофизических свойств эритроцитов. Тем самым им было начато развитие той важнейшей области гематологии, которая в дальнейшем была разработана в Советском Союзе главным образом Г.Ф.Лангом и его сотрудниками и получила название функциональной гематологии.

М.В.Яновский был одним из первых отечественных клиницистов, оценивших важное значение воздействия на организм человека физических методов лечения; он ясно представлял себе те огромные перспективы, которые открывались перед этой новой областью терапевтического воздействия. В клинике Яновского с 1899 г. велась интенсивная научно-исследовательская работа в этом направлении, особенно по изучению влияния различного рода физических агентов на теплообмен, что составляло содержание целого ряда докторских диссертаций и отдельных работ, некоторые из них не утратили своего научного значения и в настоящее время.

Детально разработанная в клинике М.В.Яновского методика определения кровяного давления и состояния сосудистой стенки позволила ему предпринять систематические наблюдения в целях выяснения воздействия на сердечно-сосудистую систему различных фармакологических веществ. В этих исследованиях получило развитие основанное еще С.П.Боткиным направление, названное в дальнейшем клинической фармакологией. Эти работы дополняли экспериментальное изучение лекарственных веществ на животных и представляли большую ценность для клиники.

Исследования ряда учеников Михаила Владимировича (В.А.Кнох, А.И.Булавинцев, Г.Я.Гуревич и др.) были посвящены вопросам физиологии и патологии пищеварительной системы. Эти исследования получили высокую оценку И.П.Павлова и внесли весомый вклад в развитие науки того времени.

Таким образом, круг научных интересов Михаила Владимировича Яновского был необычайно широк и затрагивал практически все разделы внутренних болезней. Работы, выполненные в его научной школе, внесли огромный вклад в развитие медицинской науки того времени, а многие из них не утратили актуальности и в наши дни.

Помимо своих непосредственных обязанностей М.В.Яновский принимал активное участие в общественной жизни. Он был деятельным членом Общества русских врачей в Петербурге. Это было старейшее медицинское общество России, много сделавшее для развития отечественной медицины. На заседаниях общества Михаил Владимирович часто высказывался по различным вопросам как клиники, так и физиологии. Многие из его выступлений, нашедших отражение в печати, и сейчас не утратили своей ценности.

Важнейшим общественным делом Михаила Владимировича Яновского была его работа в журнале "Труды Общества русских врачей в Петербурге", редактором которого он состоял в течение 10 лет. Этот журнал наряду с основанным В.А.Манассеиным журналом "Врач" относился к числу наиболее популярных медицинских журналов того времени. В 1900 г. М.В.Яновский основал журнал "Известия императорской Военно-медицинской академии", который он редактировал в течение 18 лет. С 1912 г. в состав редакторов вошли также акад. И.П.Павлов и проф. В.А.Оппель. Яновский был деятельным участником Пироговских съездов, на некоторых из них он возглавлял соответствующие разделы.

Михаил Владимирович занимался благотворительной деятельностью, был участником Вспомогательной меди-

цинской кассы им. Я.А.Чистовича и Общества вспомоществования нуждающимся студентам Военно-медицинской академии. Много внимания и времени он уделял фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии в качестве члена библиотечной комиссии.

Революция 1917 г. была воспринята профессорами академии неоднозначно. Многие выдающиеся ученые не приняли ее и были вынуждены эмигрировать из страны. М.В.Яновский, будучи настоящим патриотом страны и своего дела, продолжил неутомимую деятельность и при советской власти, в течение нескольких лет возглавляя кафедру.

С августа 1924 г. общая терапия была исключена из числа предметов, преподававшихся в Военно-медицинской академии. Яновский подал в отставку и, оставаясь в Ленинграде до весны 1925 г., продолжал вести лишь поликлинические приемы для студентов. В мае 1925 г. Михаил Владимирович Яновский вышел в отставку и навсегда покинул Ленинград, поселившись в Кисловодске. Но и на заслуженном отдыхе Михаил Владимирович не смог полностью отойти от дел. Он работал консультантом в ряде санаториев, а также в курортной поликлинике, был председателем Единого научного медицинского общества.

4 октября 1927 г. М.В. Яновский умер; в этот день, по мнению историков, "в могилу сошел один из последних представителей боткинской школы терапевтов, продолжатель и носитель ее идей". Михаил Владимирович не имел семьи и всю свою жизнь безраздельно посвятил врачебной деятельности – клинике и науке.

Коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней помнит и чтит традиции, заложенные своим учителем – Михаилом Владимировичем Яновским. К 150-летию со дня его рождения проведено юбилейное заседание Санкт-Петербургского общества терапевтов им. Г.Ф.Ланга, приурочены многочисленные конференции и заседания, посвященные его памяти. 25 декабря 2003 г. начальником Военно-медицинской академии в помещении клиники был торжественно открыт мемориальный бюст М.В.Яновского, увековечивший память о нем в стенах родной для него клиники.

Экспериментальные и клинические работы о значении периферического звена системной гемодинамики были существенно дополнены кафедральными учеными. Сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней в последние годы проведена систематизация разрозненного клинического и экспериментального материала, накопленного за последние десятилетия. Проведенный анализ позволяет судить о том, что активные периферические гемодинамические факторы, изучению которых М.В.Яновский посвятил свою жизнь, существуют.

Статистика недавних лет свидетельствует о том, что средняя мощность сердца человека за одно сокращение в состоянии покоя не превышает 1–3,3 Вт. Столько энергии потребляет лампочка карманного фонарика. Не ясно, как этот маломощный насос совершает колоссальную работу, перекачивая за сутки 7,2 т крови, за год 2688 т. Согласно расчетам Е.Г.Коновалова и Д.Л.Кан [1], при отсутствии на уровне капилляров гемодинамического механизма типа ультразвукового капиллярного эффекта сердце должно быть в 40 раз мощнее. Если смоделировать сосудистое русло из стекла, то для его перфузии водой потребуются насос мощностью не менее 100–150 Вт [2]. По расчетам некоторых авторов, для искусственного сердца, не связанного функционально с артериальной системой, необходим механический привод мощностью не менее 25 Вт, иначе адекватное кровообращение через живую регулируемую сосудистую систему невозможно [3].

В этой связи требует объяснения главное противоречие: "мощность сердца слишком мала в сравнении с той огромной работой, которую оно выполняет". Задавая се-

бе вопрос относительно перечня элементов периферической гемодинамики, активно участвующих в продвижении крови, можно отметить, что такими факторами являются эндотелий, венозная "помпа", комплекс органов дыхания и артериальное русло.

Доказательствами весомой роли эндотелия в системной гемодинамике служат научные свидетельства о наличии у эндотелиальной выстилки сосудов многочисленных функций, в том числе вазорегуляторной (Н.А.Шпилюкина, 2003).

Приводя доказательства важности венозных сосудов в системном кровообращении, можно отметить, что объем сердечного выброса составляет всего около 80 мл, в то же время объем крови венозного русла – 2000 мл. Таким образом, для того чтобы полностью наполнить сердце из венозного депо крови, достаточно изменить средний диаметр вен меньше чем на 3%! Краткой иллюстрацией значимости венозного притока в регуляции центральной гемодинамики служат результаты А.Г.Обрезана [4] о существенном изменении внутрисердечных объемов и скоростей внутрисердечного кровотока при колебаниях венозной составляющей гемодинамики, что позволяет сделать вывод о значительной роли венозных сосудов в системном кровообращении.

Не менее значимое влияние оказывает на центральную гемодинамику и комплекс органов дыхания. Действительно, кровь из капилляров, давление в которых не более 10–20 мм рт. ст., поднимается к сердцу на высоту 50–100 см и более, преодолевая давление венозного столба в 40–80 мм и весьма вероятно, что вспомогательное значение в этом процессе имеют ритмические колебания внутригрудного давления. Нашими сотрудниками получены данные, указывающие на значимость фаз вдоха и выдоха в центральной гемодинамике [5].

И все же наиболее значимую позицию среди элементов периферического кровообращения, на наш взгляд, занимает артериальное русло. На существенное значение периферического звена кровообращения указывают многие авторы [6–9]. Наиболее интересными в контексте нашей статьи представляются данные В.Д.Ивановой и соавт. [10] о том, что артерии обладают не только активными механическими, но и электрическими свойствами; пульсовая волна в артериальной системе представляет собой солитон, который распространяется от сердца на периферию, не угасая благодаря механизму предварительного активного расширения артерий, опе-

режающего волну давления на 0,02–0,04 с в большом круге и на 0,06–0,12 с в малом круге кровообращения. Еще одним доказательством приведенных теоретических и экспериментальных положений служат данные о соответствии сократительно-дилататорной деятельности грудной аорты и легочной артерии и сокращений предсердий при поперечной блокаде сердца [10].

Таким образом, основополагающие теоретические положения относительно центральной и периферической гемодинамики, сформулированные М.В.Яновским, на современном этапе имеют экспериментальное и клиническое подтверждение и развитие. Разумеется, понимание гемодинамических процессов претерпело существенную трансформацию, и система кровообращения в настоящее время представляется как совокупность многокомпонентных органных, тканевых и клеточных факторов.

В заключение можно отметить, что, как и во времена М.В.Яновского, современная теория кровообращения не объясняет многие факты. Представляется целесообразной активизация исследований по изучению периферического кровообращения, микроциркуляции, определению роли тканевого и клеточного функционирования в патогенезе сердечно-сосудистых нозологий, что и составляет, по нашему мнению, сущность развития идей Михаила Владимировича Яновского.

Литература

1. Коновалов Е.Г., Кан Д.Л., ДАН БССР. Цит. по Аригчин Н.И. Внутримышечное периферическое сердце. Минск, 1974.
2. Волобуев А.Н., Кошев В.И., Пирогов В.П., Петров Е.С. Некоторые особенности нелинейного моделирования пульсовой волны. Биофизика. 1996; А 1 (2): 453–8.
3. Волобуев А.Н. Биофизика. М.: Самара, 1999; 168 с.
4. Обрезан А.Г., Яровицкая В.Н. Влияние гемодинамических изменений в системе полых вен на внутрисердечную и висцеральную гемодинамику. Глава VIII в монографии Стойко Ю.М., Лыткин М.Н., Шайдаков Е.В. Венозная гипертензия в системе полых вен. СПб: ФГУП ЦКБ МТ "Рубин", 2002.
5. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г. Диастолическая функция левого желудочка сердца. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002.
6. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. Киев: Здоров'я, 1994.
7. Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. М.: Медицина, 1978.
8. Обрезан А.Г., Вологодина И.В. Хроническая сердечная недостаточность. СПб: Вита Нова, 2002.
9. Куликовский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. СПб: Фолиант, 1998.
10. Иванова В.Д., Кошев В.И., Пирогов В.П. и др. Гемодинамическая функция сосудистого русла в норме и эксперименте. СПб, 2002.

Звуковой метод измерения артериального давления Н.С.Короткова и взгляды Н.Н.Савицкого

Г.М.Яковлев

Факультет медицинской психологии Санкт-Петербургского государственного университета

"В 1905 г. Н.С.Коротковым на межфакультетском заседании Военно-медицинской академии было сделано сообщение об открытом им звуковом феномене, возникающем при сдавливании манжетой плечевой артерии. Он предложил использовать его для определения артериального давления у людей ... Благодаря трудам М.В.Яновского метод Н.С.Короткова получил всеобщее признание и прочно вошел в клиническую практику во всем мире. Он стал таким же необходимым в исследовании больного, как перкуссия, аускультация или термометрия..." (Н.Н.Савицкий, 1974).

В конце 60-х годов прошлого столетия мне удалось работать с Н.Н.Савицким (1974) по обоснованию тахо-

осциллографического метода измерения артериального давления у человека. В сопоставимых исследованиях использовался и метод Н.С.Короткова. Часть этой работы была опубликована Н.Н.Савицким в монографии "Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики" (1974). Однако значительную долю работы, касающейся сущности метода Н.С.Короткова, он опубликовать не успел. В 100-летний юбилей звукового метода измерения артериального давления, ставшего классическим приемом врачебного исследования, будет уместной публикация о взглядах Н.Н.Савицкого на биофизическую сущность и клиническую ценность метода.

Заслугой М.В. Яновского является рекомендация производить измерение артериального давления при декомпрессии. Звуковой ряд возникающих феноменов при снижении давления в манжете устойчиво повторяется у разных людей и имеет типичную последовательность аускультативных проявлений. Метод повышения давления в манжете подобной устойчивостью не отличается. Таким образом, если опираться на звуковые феномены, то при компрессии измерить давление не удастся. Однако метод тахоосциллографии решает эту задачу очень хорошо при повышении давления в компрессионной манжете. Метод тахоосциллографии измерения давления в артериальном русле основан на характерных отметках кривых скорости изменения объема крови под манжетой, состоящей из артериальной составляющей и венозного и капиллярного объемов крови. Используется для анализа только низкочастотная артериальная составляющая порядка 1–2 Гц. Аускультативный метод Н.С. Короткова использует звуковые частоты в диапазоне 20–500 Гц. Г.И. Косицкий, специально изучавший частоту шумов, считает основной составляющей частоту 300–400 Гц. Тонами принято называть в отличие от шумов короткие и интенсивные звуки. Шумы в сравнении с тонами являются более слабыми и более продолжительными. Если перенести подобный взгляд на образование тонов Н.С. Короткова, то признать ведущую роль в возникновении тонов участие артерий, то сразу возникает несколько вопросов.

При декомпрессии (метод Н.С. Короткова) тоны появляются дважды:

1) при достижении давления в манжете, равного систолическому давлению в артерии;

2) вновь возникают при достижении давления в манжете, близкого к диастолическому давлению в сосуде, а затем исчезают.

Иначе говоря, тоны возникают при разных условиях кровотока в артерии. Эти особенности невозможно объяснить, признавая причиной возникновения тонов и шумов переход артериального кровотока из ламинарного в турбулентный, так как просветы сосудов в эти периоды сердечного цикла совершенно разные, а вязкость крови за этот короткий период не изменилась.

В образовании звуков при декомпрессии основное участие принимают 2 участка сосудистого русла:

- 1-й участок – это тот бассейн, который находится под манжетой и испытывает давление извне;
- 2-й участок – бассейн, что лежит дистальнее манжеты.

При компрессии (метод тахоосциллографии) основные гемодинамические ситуации разворачиваются на участке кровеносного русла под манжетой.

Задающим гидродинамическим генератором в обоих случаях является центральное сосудистое русло, на которое переносятся полученные данные о величине давления. В свою очередь различия в величинах давления, полученных этими двумя методами измерения, диктуются гемодинамическими особенностями кровотока каждого из них, а также способом расшифровки гемодинамических отметок.

Здесь уместно напомнить об опытах на моделях, представленных Н.Н. Савицким. Артериальный участок сердечно-сосудистой системы был представлен трубкой с пульсирующим потоком жидкости. Сосудистое русло под манжетой и за ней полностью не моделировалось. При такой постановке модели различий в возникновении звуковых феноменов при компрессии и декомпрессии не обнаружено. В то же время у человека звуковые феномены при компрессии и декомпрессии не совпадают по величине давления в манжете и по характеру звука. Несвершенство модельного эксперимента осознавал и сам Н.Н. Савицкий.

Следующим шагом в выяснении происхождения звуков Н.С. Короткова Н.Н. Савицкий считал необходимость исследования состояния кровотока под манжетой и в сосудистом русле участка конечности за манжетой. Такие исследования были произведены, но опубликовать их Н.Н. Савицкий не успел, поэтому мне представляется уместным в 100-летний юбилей метода Н.С. Короткова их привести.

Первая группа исследований проводилась по изучению кровотока в сосудистом русле под манжетой. Поведение артерий при компрессии Н.Н. Савицкий приводит в упомянутой выше монографии (1974) на с. 148 и иллюстрирует рис. 44. Сопоставление реограммы и тахоосциллограммы позволило еще раз убедиться, что кривая скорости изменения объема крови под манжетой при компрессии позволяет надежно и быстро определить уровень артериального давления. Но если вместо реограммы записать реоплетизмограмму, то можно получить важную дополнительную информацию о состоянии кровообращения под манжетой.

На рис. 1 представлена схема исследования кровообращения на участке конечности под манжетой и дистальнее ее. На участке конечности под манжетой кривая реоплетизмограммы претерпевает повторяющиеся и характерные по форме изменения (рис. 2).

Отрезок кривой от точки 0 до точки 1 при начальном подъеме давления в манжете не изменяет своего первоначального положения, что свидетельствует об устойчивом объеме крови в исследуемом участке конечности. В точке 2 кривая начинает смещаться в сторону по-

Рис. 1. Схема исследования гемодинамики.

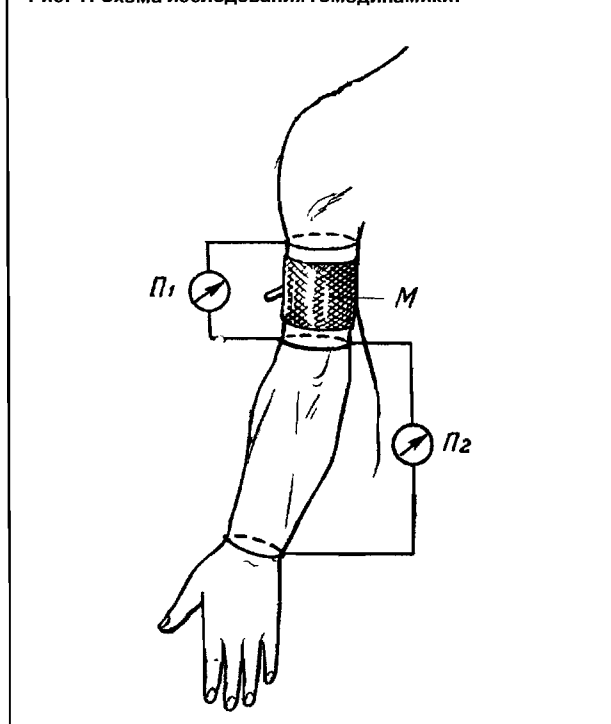
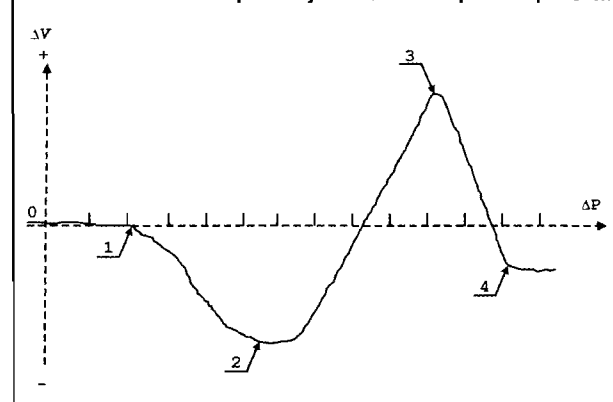


Рис. 2. Реоплетизмограмма участка плеча при компрессии.



вышения электрического сопротивления, что свидетельствует об уменьшении объема крови под компрессионной манжетой. По отношению к величине давления в манжете у здоровых лиц в точке 1 это соответствует в среднем $112,0 \pm 1,7$ мм вод. ст. Эта величина достоверно совпадает с давлением в венах, измеренным с помощью метода В.А.Вальдмана ($r=0,9$). Таким образом, на отрезке кривой 1–2 кровь выжимается из вен и покидает кровеносное русло исследуемого участка. Кровь перемещается в центростремительном направлении. Этот процесс продолжается до тех пор, пока давление в манжете не достигнет 20–35 мм рт. ст. Вены полностью пережаты, отток крови по ним невозможен. Давление крови в артериях больше, чем давление в компрессионной манжете. Капиллярное русло, по-видимому, полностью не заполнено, и за счет этого оно накапливает некоторый дополнительный объем крови, который по своей величине больше объема крови, вытесненной из вен. На реоплетизмограмме амплитуда участка 2–3 всегда больше амплитуды участка 1–2, и объем крови в этот момент в исследуемом участке конечности под манжетой больше исходного. Можно было бы думать, что процесс накопления крови, начавшийся в точке 2, будет продолжаться до тех пор, пока давление в манжете не превысит минимальное в артериях. Однако этого не происходит. При давлении в манжете в пределах 35–40 мм рт. ст. кривая меняет свое движение на противоположное. Вновь начинается процесс уменьшения объема крови под манжетой. Если предположить, что это давление соответствует давлению в артериальном участке капиллярного русла, то дальнейшее повышение давления в компрессионной манжете ведет к тому, что артериолы начнут спадаться и кровь из этих сосудов будет перемещаться в ретроградном направлении. Интересно и то, что систолическая волна реограммы в этот период еще не уменьшается, следовательно, пульсирующий кровоток пока не затронут. При дальнейшем подъеме давления в манжете, на первой пульсовой волне, после того как внешнее давление превысит минимальное давление в артериях, в конце диастолы появляется короткое плато, что свидетельствует о первом смыкании пульсирующих артерий. По мере подъема давления в манжете это плато увеличивается и занимает всю систолу.

Таким образом, при подъеме давления в компрессионной манжете выше систолического гемодинамика участка конечности под манжетой представляется в виде спавшихся вен и артерий и депонированной крови в капиллярном русле. Этот процесс разворачивается в процессе записи тахоосциллограммы, и на этом этапе измерение заканчивается. Описанная гемодинамическая ситуация соответствует окончанию тахоосциллографического измерения артериального давления. В то же время с конца этого процесса начинается измерение артериального давления методом Н.С.Короткова.

Условно сосудистое русло под манжетой можно разделить на два вида: а) “собственное” сосудистое русло участка конечности под манжетой, в котором происходит оборот крови через капилляры и ее возврат через вены в центральное русло человека; б) относительно крупные артериальные стволы, транспортирующие кровь в дистальный участок конечности. Эти артерии раскрываются при декомпрессии в первую очередь, и по ним кровь движется только в периферический участок конечности, так как сосудистое русло под манжетой блокировано и остается таковым в течение всего времени измерения артериального давления по Н.С.Короткову. Иначе говоря, гемодинамическая ситуация при декомпрессии обуславливается взаимодействием центрального русла и дистального участка конечности. Таким образом, для того чтобы раскрыть механизмы звукового феномена Н.С.Короткова, следует исследовать гемодинамику в периферическом участке.

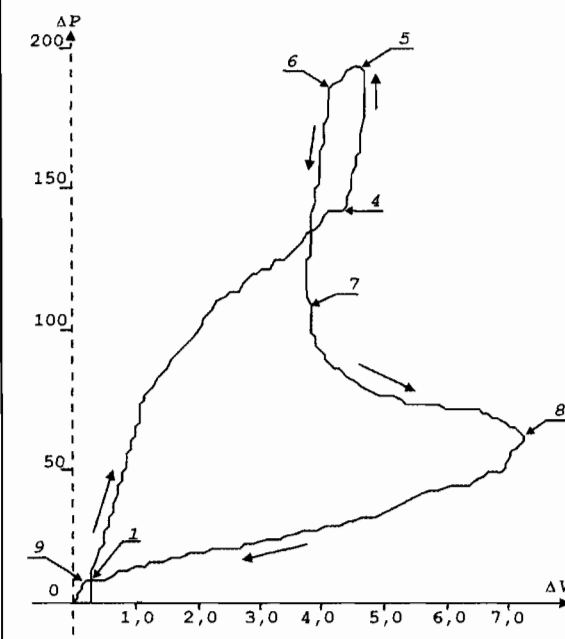
На рис. 3 представлена кривая реоплетизмограммы дистального участка конечности в сопоставлении с ве-

личины давления в манжете. В сравнении с кривой на рис. 2 на восходящей части данной кривой есть только одна общая точка. В момент подъема давления в манжете до величины венозного (точка 1) начинается процесс накопления крови в дистальном участке конечности и продолжается вплоть до полного пережатия артерий (точка 4). Если на этом уровне давления сделать паузу, то можно заметить, что некоторая часть крови уходит из исследуемого участка, по-видимому, через анастомозы с внутрикостными сосудами (точки 5–6).

Начавшееся снижение давления в манжете далеко не сразу приводит к поступлению дополнительных объемов крови в дистальный участок конечности. Только при снижении давления в манжете до близкого к среднему артериальному (точка 7) начинается заметное поступление крови. Первое раскрытие артерий происходит за счет превышения давления крови в артериях, равного боковому систолическому, и энергии кинетического движения артериальной массы крови. Первое раскрытие сосуда происходит на короткое время и сопровождается коротким звуком (тоном). Каждая последующая пульсовая волна при снижении давления в манжете удлиняет период раскрытия сосудов, что приводит к удлинению звука, и он становится больше похожим на шум. Такая ситуация продолжается до полного раскрытия артерий, т.е. снижения давления в манжете до равного артериальному диастолическому. С этого момента начинается нормальный кровоток, и кинетическая энергия действует не на стенки сосудов, а на движение крови по оси сосудов. Особый интерес представляет гемодинамическая ситуация после точки 7. После полного раскрытия артерий происходит дополнительное накопление крови в капиллярном, а затем и в венозном русле. При быстром сбросе давления в манжете (точка 9) кровеносное русло опорожняется от избыточного объема крови и возвращается в исходное состояние.

Это означает, что звуковой феномен рождается за счет гемодинамического удара крови в артериальных сосудах и на эту величину превышает артериальное давление, регистрируемое методом тахоосциллографии. С этой позиции может быть объяснен и бесконечный тон у спортсменов после выполнения физической нагрузки. Большой ударный объем крови и высокая линейная скорость ее движения ведут к увеличению кинетической энергии и в совокупности с высокой пластичностью сосудов приводят к появлению звуков и после снижения давления в манжете меньше диастолического.

Рис. 3. Реоплетизмограмма дистального участка конечности при компрессии и декомпрессии.



Причиной отсутствия звуковых феноменов при компрессии является ретроградное движение крови из участка конечности под манжетой в артериальные магистральные стволы начиная с пережатия артериол. Внешнее воздействие манжеты и венозный блок, возникший ранее, вынуждают кровь двигаться навстречу артериальному потоку в магистральных сосудах. Это перемещение крови начинается с артериол и по мере повышения давления передвигается в более крупные сосуды с более высоким давлением. Это движение крови навстречу пульсовым волнам артериального кровотока создает своеобразную "стоячую" волну, смещающуюся синхронно с повышением давления в манжете от артериол к крупным артериям. Под таким двойным воздействием артерии не имеют свободы движения и потому не вибрируют под воздействием пульсовой волны давления и не создают звуковых феноменов. Только в самом конце

компрессии, когда давление в манжете приближается к максимальному систолическому, а ретроградное перемещение почти прекратилось, так как артерии почти полностью спались, под воздействием центрального давления и кинетической энергии движения большой массы крови в магистральных сосудах происходит короткий прорыв крови в сосуды под манжетой, что, по видимому, и приводит к вибрации стенок артерий, и возникает тон "закрытия" артерий. Это единственный повторяющийся эффект при компрессии, родственный таковому при декомпрессии.

К такому выводу пришел акад. Н.Н.Савицкий, изучая звуковой феномен метода Н.С.Короткова, но, к большому сожалению, не успел его опубликовать. Мне представляется, что эта статья воздаст должное заслугам Н.С.Короткова и Н.Н.Савицкого.

Метод доктора Н.С.Короткова в эпоху "техно". Методические и клинические аспекты "домашнего" мониторингирования артериального давления

В.Н.Хирманов, Т.В.Тюрина, А.В.Гротова

Санкт-Петербургский НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Ленинградский областной кардиологический диспансер

Резюме. Представлены данные о методических и клинических аспектах самостоятельного мониторингирования большим артериальным давлением с помощью автоматических измерителей: преимущества и недостатки метода, показания и противопоказания к его использованию, графики замеров, нормативы для оценки результатов. Приводятся примеры клинического применения диагностического метода.

Ключевые слова: артериальное давление, измерители артериального давления, мониторинг артериального давления, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Doctor N.S. Korotkoff's method in the "techno" epoch. Methodological and clinical aspects of "home" blood pressure monitoring

V.N. Khirmanov, T.V. Tyurina, A.V. Grotova

Summary. The paper presents data on the methodological and clinical aspects of self-monitoring of blood pressure by means of automatic measuring devices, the advantages and disadvantages of the method, indications for and contraindications to its use, plots of measurements, and standards for assessing their results. It also gives examples of clinical application of the diagnostic method.

Key words: blood pressure, blood pressure measuring devices, blood pressure monitoring, arterial hypertension, arterial hypotension.

Спустя четверть века после открытия Н.С.Короткова появилась первая научная публикация о самостоятельном длительном измерении большим артериальным давлением (АД) [1]. Прошло еще несколько десятилетий, прежде чем в распоряжении пациентов появилась возможность регистрации АД (мониторинга) с помощью автоматизированных измерителей.

Новые приборы для самостоятельной регистрации АД не только удачно вписываются в интерьер современного дома, но и в перспективе могут стать наиболее массовым средством медицинской диагностики. А пока их использование пациентами не всегда обеспечивает получение оптимальных медицинских результатов, поскольку не только больные, но и большинство врачей не располагают для этого ни достаточными знаниями, ни методическими навыками, необходимыми для получения и интерпретации соответствующих данных.

Метод самостоятельной регистрации АД пациентами: преимущества и недостатки

Фундамент диагностики и лечения артериальной гипертензии сегодня по-прежнему образуют данные измерений АД, выполненных врачом в его рабочем помещении (в офисе). Однако полученные таким методом данные не безупречны по нескольким причинам:

- показатели "офисного" АД значительно варьируют, они плохо воспроизводимы и не вполне соответствуют среднему уровню АД;
 - редкие замеры не дают представления о динамике АД на протяжении времени, прошедшего между посещениями пациентом врача;
 - на приеме у врача показатели АД, как правило, существенно выше, чем в домашних условиях. Более того, выявленная таким образом гипертензия может возникать у пациента исключительно при посещении врача (феномен "white coat").
- Использование автоматических приборов для самостоятельного измерения АД дает множество медицинских преимуществ:
- дополнительную информацию о его уровне вне медицинского учреждения – в обычной для пациента обстановке (дома или на работе и т.д.);
 - возможность объективной диагностики при необъяснимых приступах плохого самочувствия, развившихся внезапно;
 - активное, осознанное участие больных в процессе контроля состояния собственного здоровья и эффективности лечения, лучшую приверженность рекомендациям врача [2–4];

- в целом рассматриваемый метод более эффективен, чем традиционный, в оценке артериальной гипертензии, прогнозе заболевания и его осложнений, при индивидуальном подборе терапии и при дальнейшем контроле результатов лечения [5–7]. Более того, при таком самоконтроле достигаются лучшие результаты в лечении артериальной гипертензии [8].

Однако и этот метод не лишен некоторых недостатков и ограничений, о которых должны знать и врачи, и пациенты

- в отличие от суточного мониторинга метод самостоятельной регистрации с помощью автоматических измерителей обычно не позволяет получить представление о динамике АД в ночные часы;

- потребительский рынок переполнен приборами, предлагаемыми для самостоятельного контроля АД, но лишь немногие из них прошли необходимые испытания и могут быть рекомендованы к использованию,

- не вполне уточнены нормативы применительно к данным, полученным с помощью автоматических измерителей

Показания и противопоказания.

Приверженность пациентов к самостоятельному измерению АД

Измерение АД больными может благоприятно сказываться на восприятии ими проблемы собственного здоровья и на соблюдении рекомендаций, данных врачом. Поэтому нецелесообразно искусственно ограничивать круг пациентов, которые могут использовать этот метод.

Некоторые больные не способны пользоваться автоматическими измерителями давления в связи с немощностью или психическими нарушениями. Вместе с тем им в определении АД могут помочь члены семьи. Рекомендовать измерения не следует больным с флебитами, поражениями артерий и невритами верхних конечностей. Существенным относительным противопоказанием к использованию метода является наличие выраженных аритмий (при постоянной форме мерцания-трепетания предсердий, особенно с большой частотой сердечных сокращений – ЧСС, желудочковой аллоритмии и др.), поскольку с ними могут быть связаны неточность и нестабильность результатов измерений. Кроме того, данный метод не может быть рекомендован пациентам с резко выраженным ожирением, если невозможно подобрать манжету нужного размера.

При сохраненных когнитивных, двигательных и зрительных функциях большинство больных, даже преклонного возраста, могут успешно контролировать у себя подобным образом АД.

В то же время установлено, что не все пациенты корректно выполняют и записывают результаты измерений. Так, в исследовании SMART, одна из целей которого заключалась в оценке возможности и надежности использования самостоятельного измерения АД пациентами, было отмечено, что 35% из них не выполняют измерений или делают это крайне небрежно [9]. Следует все же отметить, что пациенты не были заранее ознакомлены с методом измерения и при проведении исследования инструктировались недостаточно.

В другом исследовании было установлено, что данные, полученные с помощью автоматических измерителей, аккуратно записывали лишь 63% больных, а 22% пациентов были очень неточны при регистрации данных [10]. В то же время специально отобранные, мотивированные и проинструктированные пациенты могут обеспечивать точную регистрацию показателей АД. В хорошо известном исследовании HOT отмечено довольно точное совпадение в показаниях АД, измеренного врачами в офисах и пациентами дома с помощью аналогичных автоматических измерителей [11].

Факторы, позволяющие предсказать, насколько точно будет измерять и регистрировать АД тот или иной пациент, пока изучены мало. Однако установлено,

что больные с более высокими значениями систолического АД склонны их занижать при регистрации. Кроме того, пациенты с более низким образовательным уровнем менее привержены самостоятельному контролю давления и менее точно регистрируют показания автоматических измерителей давления [9, 12]. Казалось бы, таким больным особенно показано применение измерителей с функцией запоминания результатов, однако, чтобы воспользоваться этими опциями, пациент опять-таки должен иметь достаточный интеллектуальный уровень. Итак, необходимость специальной подготовки медицинского персонала и больных к использованию приборов для измерения АД совершенно очевидна.

Графики использования приборов для самостоятельного измерения АД

Правила замеров АД с помощью автоматических измерителей в основном не отличаются от общепринятых для сфигмоманометрии.

Оптимальная частота самостоятельных измерений АД предопределяется целью обследования. График измерений влияет не на точность, а на объем результатов и соответствие их заданным условиям, обстоятельствам (время дня, покой или активность, ремиссия или обострение симптомов).

В соответствии с практическими рекомендациями Международной конференции “Консенсус в самостоятельном измерении артериального давления” [13] обычно для получения репрезентативных систематизированных данных, необходимых для принятия оперативных врачебных решений (при первичном обследовании, для установления собственного пациенту уровня АД, при оценке эффективности лекарственного препарата, подборе дозы), больному может быть рекомендовано измерять АД как минимум дважды в день – утром и вечером на протяжении недели перед визитом к врачу – и записывать результаты всех измерений. Каждая процедура должна включать 4 замера: 3 – в положении сидя (после 5-минутного отдыха с интервалом 30 с между ними), одно дополнительное измерение – через 1–2 мин после перехода в положение стоя. Чтобы избежать влияния постпрандиального снижения АД, все измерения проводятся до или спустя 3 ч после приема пищи. В дни самостоятельного измерения АД пациенты должны отмечать в дневнике все события, которые могут повлиять на уровень АД – время активности и приема медикаментов, пищи, период сна.

При длительном наблюдении (например, после назначения терапии) в соответствии с упомянутыми рекомендациями [13] пациентам целесообразно контролировать АД не менее 1 раза в квартал на протяжении недели, в течение которой должно быть выполнено как минимум 12 измерений.

Кроме того, сомневающимся пациентам с недостаточной готовностью регулярно лечиться, следует настоятельно рекомендовать длительно самостоятельно измерять АД, чтобы затем вместе с врачом принять взвешенное решение относительно тактики лечения.

Нормативы АД при использовании приборов для самостоятельного измерения АД

Для клинического применения результатов самостоятельного измерения АД необходимы нормативы и критерии диагностики (диагностические пороги). Следует учесть, во-первых, что они не совпадают с таковыми для традиционного метода измерения АД врачом по методу Короткова (ибо речь идет о разных методах и обстоятельствах замеров), во-вторых, что на протяжении последних лет менялись классификации уровней АД. Наконец, нельзя не отметить, что проблема нормы АД чрезвычайно сложна, для ее решения требуются многообразные научные подходы.

Для метода амбулаторного мониторинга значительная часть из этих подходов была апробирована в

специальных исследованиях. В отношении метода самостоятельного измерения АД такую работу еще предстоит выполнить, а пока для выработки предварительного подхода было решено использовать базы данных и нормативы для амбулаторного мониторинга, выполненного в дневное время. С целью определения ориентировочных диагностических порогов нормального АД при самостоятельном измерении автоматическими приборами был выполнен метаанализ данных 17 исследований, в которых приняло участие более 5 тыс. пациентов. Причем в восьми исследованиях наблюдались пациенты с нормальным уровнем АД и с гипертензией, в девяти – только пациенты с нормальным уровнем АД.

Метаанализ обобщенных статистических данных показал, что в первом случае пороговое значение АД составило 137/89 мм рт. ст., а во втором – 135/86 мм рт. ст. При использовании международной базы данных об АД, полученном при самостоятельном измерении электронными измерителями, было установлено, что 95-й перцентиль (для выборки в 2,4 тыс. пациентов с нормальным АД) соответствует 136/85 мм рт. ст. для АД, измеренного утром, 139/86 мм рт. ст. – для АД, измеренного вечером и 137/85 мм рт. ст. – за весь день [14].

На основании этих данных на I Международной конференции “Консенсус в самостоятельном измерении артериального давления” было решено считать верхней границей нормального АД при самостоятельном измерении 135/85 мм рт. ст., а уровень 140/90 мм рт. ст. и выше – гипертензивным (см. таблицу) [15]. Таким образом, эти нормативы почти совпадают с показателями нормы для мониторинга АД в дневное время [16]. В Рекоменда-

циях Британского национального общества по изучению артериальной гипертензии IV пересмотра предложено считать нормальными средние значения артериального давления ниже 130/80 мм рт. ст., а гипертензивными средние значения выше 135/85 мм рт. ст. [17].

Использование самостоятельного мониторинга АД в клинической практике

Сфера применения автоматических измерителей АД довольно широка – от семьи до специализированной клиники, от способа быть уверенным в хорошем состоянии здоровья, собственного и членов семьи, до инструмента, полезного в диагностике острых и хронических состояний, при длительном лечении болезней в клинической и амбулаторной практике.

Наиболее типичное применение измерителей – для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией, причем это касается широкого круга больных с данной патологией, включая беременных, больных пожилого возраста, пациентов, страдающих сахарным диабетом. С помощью автоматических измерителей может быть выполнен первичный скрининг для распознавания гипертензии типа “white coat” [18]. Главное клиническое преимущество – возможность получения большого массива объективной сопоставимой информации об АД в естественных условиях при активном участии пациента. Эта информация может быть справедливо названа самостоятельным мониторингом АД [19]. На рис. 1 представлен типичный пример таких мониторов и их клинического использования.

Автоматические измерители могут быть применены и для диагностики и подбора терапии гипотензивных состояний. Приводим описание клинического наблюдения.

Больной Я, 45 лет. Обратился за консультацией в связи с жалобами на плохое самочувствие, слабость, особенно после приема пищи и при вставании с постели, головокружение, временами – “потемнение в глазах”. Эти симптомы нарастают на протяжении нескольких лет. Амбулаторно пациент выполнил многодневное мониторинг АД с помощью автоматического измерителя (рис. 2).

При анализе полученных данных было выявлено, что в среднем АД составляет 103/75 мм рт. ст. (ЧСС в среднем 91 в 1 мин), его минимальный уровень – 61/41 мм рт. ст. (ЧСС 63 в 1 мин), максимальный уровень давления – 142/105 мм рт. ст. (ЧСС 127 в 1 мин). При сопоставлении показателей мониторинга АД с записями в дневни-

Рис. 1. Динамика многодневного самостоятельного мониторинга АД с помощью автоматического измерителя у больной с впервые выявленной артериальной гипертензией.

а – исходные показатели (в среднем за 9 сут АД 142/87 мм рт. ст., максимальные значения 172/102 мм рт. ст., из анализа исключены 2 артефактных замера, в которых диастолическое давление неправдоподобно высокое); б – спустя полтора месяца регулярного лечения небилетом в дозе 5 мг/сут (в среднем за 10 сут АД 108/71 мм рт. ст., максимальные значения 132/92 мм рт. ст.).

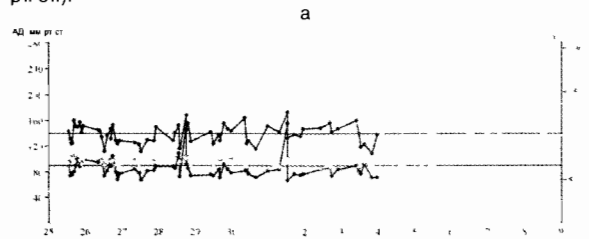
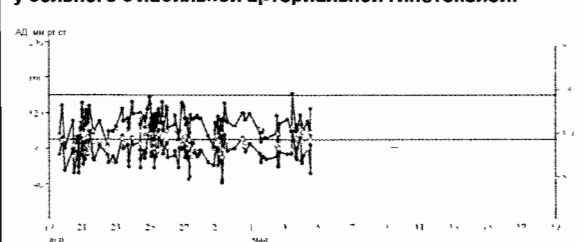


Рис. 2. Динамика многодневного самостоятельного мониторинга АД с помощью автоматического измерителя у больного с лабильной артериальной гипотензией.



Верхние границы нормы АД (в мм рт. ст.), установленного автоматическими измерителями. Рекомендации I Международной конференции “Консенсус в самостоятельном измерении артериального давления” [15]

Период измерения АД	95-й перцентиль	Пациенты с нормальным АД	Пациенты с артериальной гипертензией
Суточное мониторинг АД			
Сутки	132/82	≤ 130/80	> 135/85
День	138/87	≤ 135/85	> 140/90
Ночь	123/74	≤ 120/70	> 125/75
Самостоятельное измерение АД			
Утро	136/85	≤ 135/85	> 140/90
Вечер	139/86	≤ 135/85	> 140/90
Утро и вечер	137/85	≤ 135/85	> 140/90

ке пациента и анамнезом было установлено, что описанные жалобы возникают преимущественно на фоне артериальной гипотензии, а она носит главным образом постприандиальный и ортостатический характер.

Приборы для самостоятельного измерения АД всегда могут находиться "под рукой" (дома, на даче, на работе), они дают возможность проконтролировать АД в самых разнообразных клинических ситуациях, в том числе при внезапном ухудшении самочувствия (приступе слабости, панической атаке, нетяжелом гипертоническом кризе и т.п.) [5, 20, 21]. При этом пациент может оказаться в течение длительного времени в одиночестве, а время, необходимое для объективизации симптомов недомогания, не должно быть упущено. Информация об АД, зарегистрированном самим пациентом, может быть с успехом использована для диагностики, а в дальнейшем – для определения тактики лечения. Приводим клиническое наблюдение.

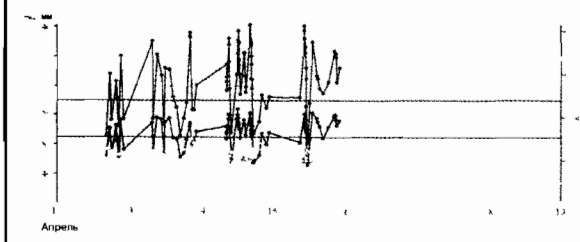
Больная У, 45 лет. В течение 3 лет отмечает приступообразные ухудшения самочувствия: резкую головную боль, головокружение, дрожь, тяжесть в области сердца, ухудшение зрения. В эти периоды при попытках встать испытывает резкую слабость, полуобморочные состояния. Продолжительность симптоматики – от нескольких минут до нескольких часов. Тяжесть и частота приступов нарастают. Похудела на 10 кг. Сведения об АД недостаточны. Неоднократно обращалась к врачам, заболевание трактовалось как вегетососудистая дистония, кризовая форма гипертонической болезни, лечение было бессистемным.

При самостоятельной амбулаторной регистрации АД с помощью автоматического измерителя (UA-767 PC) на протяжении четырех дневных периодов было выполнено 95 измерений (в основном при ухудшениях самочувствия и вслед за ними) (рис. 3). Установлено, что в среднем уровень АД составил 170/76 мм рт.ст., средняя частота ритма сердца – 54 в 1 мин. Отмечены 14 эпизодов повышения АД (систолическое – от 204 до 247 мм рт.ст., диастолическое – от 110 до 128 мм рт.ст., частота ритма сердца при этом составляла 45–55 в 1 мин). Данные о динамике АД в совокупности с клинической картиной и анамнезом заставили предположить феохромоцитому. Этот диагноз был подтвержден. Опухоль надпочечника удалена. В дальнейшем на протяжении года пациентка практически здорова, продолжает периодически самостоятельно регистрировать АД, которое остается нормальным.

При использовании приборов с памятью, кроме нажатия кнопки для регистрации уровня АД, пациенту не нужно выполнять никаких иных действий, поскольку результаты всех измерений будут сохранены и доступны для анализа. Это потребует от пациента усилий не больше, чем для вызова неотложной помощи по телефону, но позволит верифицировать АД в момент внезапного ухудшения самочувствия и предоставить врачу полезные сведения.

Устройства для самостоятельного измерения АД непрерывно совершенствуются. Образцы, снабженные электронной памятью, а также портами для передачи цифровой информации через Интернет, по каналам телефонной или радиосвязи, могут быть периферийными устройствами дистанционно-консультативных центров.

Рис. 3. График АД, самостоятельно измеренного больной У. на протяжении 3 дней.



Таким образом, информация, накопленная за определенный период наблюдения или даже в реально текущем времени (показатели АД, частота ритма сердца, дата, время, пояснения, включая сведения о самочувствии, проводимой терапии и т.д.), может быть быстро передана врачу для квалифицированной оценки состояния и коррекции терапии. В ряде стран мира уже накоплен подобный опыт, научный анализ подтверждает его эффективность [3, 22, 23]. В настоящее время в России создаются подобные дистанционно-консультативные службы.

Литература

- 1 Brown GE Daily and monthly rhythm in blood pressure of a man with hypertension: a three-year study. *Ann Intern Med* 1930, 3: 1171–89.
- 2 Johnson AL, Taylor DW, Sackett DL et al Self recording of blood pressure in the management of hypertension. *Can Med Assoc J* 1978, 119 (9): 1034–9.
- 3 Friedman RH, Kazis LE, Jette A et al A telecommunication system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication and adherence and blood pressure control. *Amer J Hypertens* 1996, 9 (3): 285–92.
- 4 Ощепкова Е.В., Цагаренишвили Е.В., Позоза А.Н. Самоконтроль артериального давления пациентами повышает приверженность к лечению артериальной гипертензии (наблюдение 1 год). *Системные гипертензии* 2004, 6 (2): 12–6.
- 5 Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M et al Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit* 1996, 1 (3): 251–4.
- 6 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998, 16 (5): 971–5.
- 7 Bobrie G, Genes N, Vaur L et al Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001, 161 (18): 2205–11.
- 8 Cappuccino FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004, 329 (7458): 145–50.
- 9 Chatellier G, Dutrey-Dupagne C, Vaur L et al Home self blood pressure measurement in general practice. The SMART study. *Amer J Hypertens* 1996, 9 (7): 644–52.
- 10 Nordmann A, Frach B, Walker T et al Reliability of patients measuring blood pressure at home: prospective observational study. *Brit Med J* 1999, 319 (7218): 1172–8.
- 11 Kjeldsen SE, Hedner T, Jamerson K et al Hypertension optimal treatment (HOT) study: home blood pressure in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 1998, 31 (4): 1014–20.
- 12 Nordmann A, Frach B, Walker T et al Comparison of self-reported home blood pressure measurements with automatically stored values and ambulatory blood pressure. *Blood Press* 2000, 9 (4): 200–5.
- 13 Asmar R, Zanchetti A. On behalf of the Organizing Committee and participants/Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens* 2000, 18 (5): 493–508.
- 14 Thys L, Staessen JA, Celis H et al Reference values for self recorded blood pressure: A meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med* 1998, 158 (5): 481–8.
- 15 Staessen JA, Thys L. Development of diagnostic thresholds for automated self-measurement of blood pressure in adults. *Blood Press Monit* 2000, 5 (2): 101–9.
- 16 Mancia G, Sega R, Grassi G et al Defining ambulatory and home blood pressure normality: further considerations based on data from the PAMELA study. *J Hypertens* 2001, 19 (6): 995–9.
- 17 Williams B, Poulter N, Brown M et al The BHS guidelines working party for the British Hypertension Society. *British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV) summary*. *BMJ* 2004, 328 (7440): 634–40.
- 18 Pickering T, for the American Society of Hypertension ad hoc panel Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Amer J Hypertens* 1995, 9 (1): 1–11.
- 19 White WB, Asmar R, Imai Y et al Self-monitoring of the blood pressure. *Blood Pressure Monitoring* 1999, 4 (6): 343–51.
- 20 White WB, Baker HL. Episodic hypertension secondary to panic disorder. *Arch Intern Med* 1986, 146 (10): 1129–30.
- 21 Imai Y, Abe K, Mura Y et al Hypertensive episodes and circadian fluctuations of blood pressure in patients with pheochromocytoma studied by long-term blood pressure monitoring based on a volume-oscillometric method. *J Hypertens* 1988, 6 (1): 9–15.
- 22 Pickering TG, Gerin W, Holland JK Home blood pressure teletransmission for better diagnosis and treatment. *Curr Hypertens Rep* 1999, 1 (6): 489–94.
- 23 Mengden T, Ewald S, Kaufmann S et al Telemonitoring of blood pressure self measurement in the OLMETEL study. *Blood Press Monit* 2004, 9 (6): 321–5.

Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире

Claude Lenfant

Всемирная гипертензивная лига

Введение

В наши дни почти все публикации о распространенности повышенного артериального давления (АД) и его осложнений начинаются с таких утверждений, как: "Гипертензия вследствие своей высокой распространенности и сопутствующего увеличения риска заболеваний является общемировой проблемой здравоохранения" [1] или "Гипертензия – главный фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности" [2]. Более того, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в своем Атласе заболеваний сердца и инсультов (2004 г.) указала на "высокое АД как на одну из наиболее важных предупреждаемых причин преждевременной смерти во всем мире" [3].

История АД и его измерения ненова [4]. Stephen Hales описал самое первое измерение АД в 1773 г., однако это было измерение АД у связанной лошади. Вполне очевидно неоптимальные условия для измерения нормального АД. Carl Ludwig в 1847 г. описал новый метод регистрации АД с использованием предложенного в 1828 г. Poiseuille ртутного манометра, который соединялся с кимографом. Однако его метод был таким же инвазивным, как и метод, описанный Hales, что препятствовало измерениям АД в клинических ситуациях. Sigfried von Basch в 1875 г. предложил неинвазивный метод, не требовавший прямой записи АД с помощью столба ртути. Затем, в 1896 г. Riva-Rocci описал первый сфигмоманометр для измерения АД при пальпации пульса на лучевой артерии.

Наконец, в 1905 г. Николай Коротков открыл и описал аускультативный метод измерения систолического и диастолического АД. Широкое применение этого метода привело к рутинному клиническому измерению АД. Его использование открыло двери для новой эпохи клинических наблюдений и исследований. Тем не менее, как было сказано: "Англичанам, французам, немцам, итальянцам и русским потребовалось 172 года, чтобы пройти путь от измерения артериального давления у лошади до его реальной оценки у человека" [5].

Сегодня, через 100 лет после открытия Короткова, АД, несомненно, является наиболее часто измеряемым физиологическим параметром. Это позволяет врачам распознавать повышенное АД или гипертензию и выявлять ее сердечно-сосудистые последствия.

В данной статье представлены взгляды на проблему гипертензии и ее влияния на сердечно-сосудистую систему, широко обсуждаемые в мире.

Распространенность артериальной гипертензии в мире

В течение последних трех или четырех десятилетий были опубликованы результаты большого числа исследований, посвященных распространенности гипертензии. Первым важным выводом всех этих исследований является тот факт, что распространенность гипертензии, определяемой при уровне АД $>140/90$ мм рт. ст. или использовании антигипертензивных препаратов, значительно варьирует между странами, независимо от региона, в котором проводились исследования. Также было показано, что распространенность гипертензии у мужчин в целом выше, чем у женщин. Такие факторы, как возраст населения, общее состояние здоровья, экология, окружающая среда и культура могут (по крайней мере отчасти) влиять на распространенность гипертензии в конкретных странах. Более того, для оценки общей рас-

пространенности гипертензии в популяции необходимо учитывать метод, применяемый для измерения индивидуального АД и то, как этот метод используется.

Представлены данные, полученные при исследованиях в 45 странах, расположенных на всех географических континентах. Результаты исследований, выполненных в 35 из этих стран были доложены Kearney и соавт. [1], данные по 4 странам опубликованы Al-Said [6], данные по 3 странам собрали и доложили Fodor и соавт. [7] и, наконец, оценки исследований, каждое из которых было проведено в 1 стране, представлены в публикациях Cifkova и соавт. [8], Stein и соавт. [9] и С.Шальной и соавт. [10].

Общемировые демографические показатели на 2005 г. и прогнозируемые данные на 2030 г. показаны в табл. 1. В течение следующих 25 лет население Земли увеличится на 1,734 млрд, или на 26,8% – ряд 1. Это в некоторой степени обусловлено увеличением числа лиц в возрасте 24 лет и моложе (ряд 2), но в 2030 г. эта возрастная группа составит меньшую часть общей популяции (38,2%), чем в 2005 г. (46%) – ряд 3. Наоборот, в 2030 г. численность популяции 25 лет и старше увеличится на 45,1% от их числа в 2005 г. – ряд 4. В пределах этой возрастной группы населения число лиц в возрасте 65 лет и старше более чем в 2 раза (+102,2%) превысит их численность в 2005 г. – ряд 5.

В табл. 2 демонстрируется динамика общей численности популяции в 45 странах, включенных в представленный анализ – ряд 1; заметно, что в 2030 г. размер этой популяции увеличится в меньшей степени, чем мировая численность населения. Она будет составлять только 43% мировой популяции вместо 47,7% в 2005 г. – ряд 2. Для проведения анализа, представленного в данной статье, было сделано допущение, что гипертензивными являются лица в возрасте 25 лет и старше. Число таких лиц показано в табл. 2 – ряд 3. Доля лиц с гипертензией была рассчитана с учетом уровня распространенности гипертензии в каждой стране и численности лиц в возрасте 25 лет и старше в соответствующих странах.

Число лиц с гипертензией в 45 странах показано в табл. 2 – ряд 4, доля лиц с гипертензией в этих странах представлена в ряде 5. Допуская, что распространенность гипертензии во всем мире равна ее распространенности в 45 странах, можно определить численность лиц с гипертензией во всем мире – ряд 6. Эти показатели для 2005 и 2030 гг., представленные в табл. 2, ряде 6, составляют 1,08 и 1,78 млрд соответственно, демонстрируя увеличение на 64% среди мирового населения по сравнению с ростом на 48,1% в 45 странах.

Этот анализ основан на ряде допущений, которые могут оказаться неверными, наиболее спорным может быть предположение, что гипертензивную популяцию во всех странах составляет население в возрасте 25 лет и старше. Это противоречит определению специфичной для стран распространенности гипертензии [1, 6–10]. В этих исследованиях распространенность гипертензии в каждой стране измерялась в сегменте популяции, который варьировал между странами. Недавнее исследование, проведенное Kearney и соавт. [11] с использованием различных методик, показало, что число лиц с гипертензией в мире в 2002 г. составило 972 млн, а в 2025 г. составит 1,6 млрд. Хотя численность лиц с гипертензией в мире в исследовании Kearney и соавт. (в 2002 и 2025 гг.) и анализе, представленном в данной работе (в 2005 и в 2030 гг.), определялась для разных периодов времени,

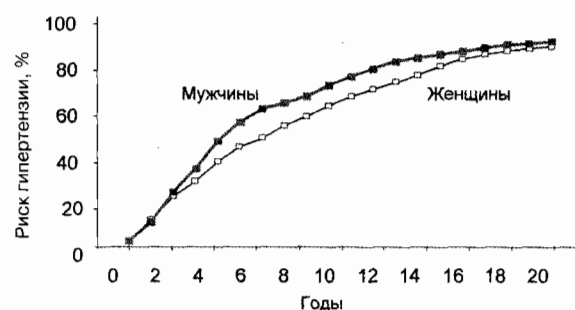
существуют удивительные сходства между оценками двух исследований.

В этом анализе значительное увеличение числа лиц с артериальной гипертензией обусловлено исключительно прогнозируемым увеличением мировой численности населения (включая 45 стран), так как используется один и тот же уровень распространенности гипертензии как в 2005 г., так и в 2030 г. Однако реалистично ли предположение, что распространенность гипертензии во всем мире останется стабильной в течение последующих 25 лет?

Конечно, любой ответ на этот вопрос во многом умозрителен. Однако некоторые факты могут указывать на то, что во многих странах уровень распространенности гипертензии будет увеличиваться, вместо того чтобы оставаться неизменным или, наоборот, даже уменьшаться. Наиболее очевидно влияние так называемой эпидемии ожирения, которая поразила многие развитые и развивающиеся страны. Более того, другие факторы, такие как недостаток физической активности, злоупотребление алкоголем, чрезмерное потребление соли и, конечно, семейный анамнез гипертензии могут вести к повышению АД. И что, вероятно, может быть более важно, демографические тенденции, возникающие во всех странах, характеризуются повышением АД у части населения.

В исследовании Vasan и соавт. [12] продемонстрировано, что у 9 из 10 лиц без гипертензии в возрасте от 60 до 65 лет гипертензия развивается в течение последующих лет жизни. Прогрессия "риска гипертензии в течение оставшейся жизни" у них показана на рис. 1. Как уже замечено, по демографическим данным, число лиц в возрасте 65 лет и старше значительно увеличится (табл. 1, ряды 5 и 6; табл. 2, ряды 7 и 8) и, следовательно, вырастет распространенность гипертензии в странах со значительным увеличением численности этого сегмента населения.

Рис. 1. Риск развития гипертензии у лиц 65 лет. Предполагается, что эти лица в возрасте 65 лет имеют нормальное АД (140/90 мм рт. ст.).



Влияние гипертензии на сердечно-сосудистые заболевания

Во многих исследованиях была показана взаимосвязь уровня АД и риска развития коронарной болезни сердца. В США результаты одного из первых и наиболее крупных исследований были опубликованы в 1969 г. [13]. Они показали, что риск ишемической болезни сердца (ИБС) не был связан исключительно с фактом гипертензии, но был пропорционален уровню АД, даже у лиц с нормальным давлением в диапазоне от самых низких до самых высоких значений. Эти результаты показаны на рис. 2, а, б.

Рис. 2, а, б. Риск ИБС у мужчин (а) и у женщин (б) в возрасте 30–50 и 50–62 лет в зависимости от исходного АД. Всех участников наблюдали в течение 14-летнего периода. Уровень заболеваемости указывает на отсутствие добавочного риска.

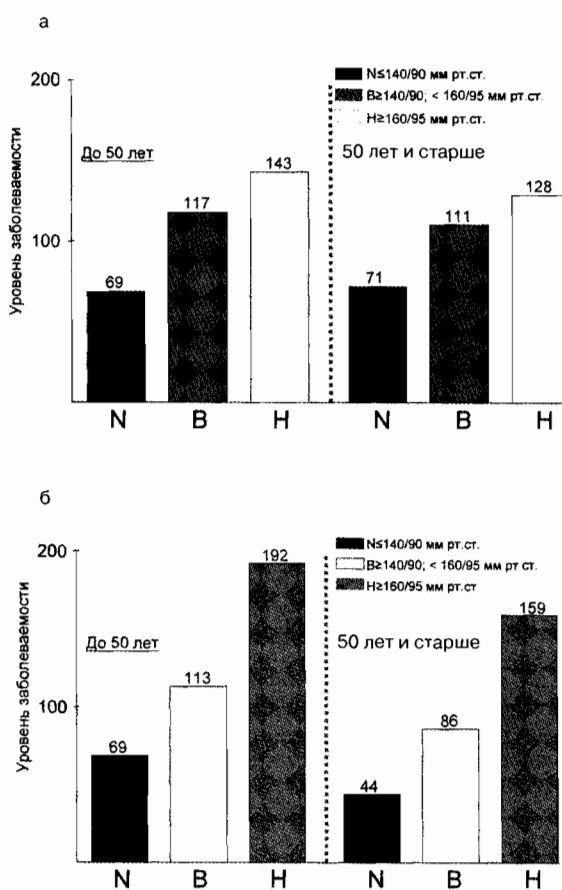


Таблица 1. Мировая численность населения в 2005 г. и прогнозируемая на 2030 г. (в тыс.)

		2005 г.	2030 г.	Δ	%
1	Мировая численность населения	6 464 750	8 199 104	1 734 354	+26,8
2	# лиц 24 лет и старше	2 973 785	3 132 058	158 273	+5,3
3	% 24 лет и старше	46,0	38,2	-7,8	-
4	# лиц 25 лет и старше	3 490 965	5 067 019	1 576 054	+45,1
5	# лиц 65 лет и старше	478 392	967 474	489 102	+102,2
6	% лиц 65 лет и старше	7,4	11,8	+4,4	-

Таблица 2. Численность населения по 45 странам на 2005 г. и прогнозируемая на 2030 г. (в тыс.)

		2005 г.	2030 г.	Δ	%
1	Численность населения в 45 странах	3 085 175	3 523 053	437 878	+14,2
2	% от мирового населения	47,7	43,0	-4,7	-
3	# лиц 25 лет и старше в 45 странах	1 860 559	2 441 842	581 283	+31,2
4	# с гипертензией в 45 странах	579 104	857 603	278 499	+48,1
5	% с гипертензией в 45 странах	31,1	35,0	+4,9	-
6	# с гипертензией в мире	1 086 572	1 782 485	695 913	+64,0
7	# лиц 65 лет и старше в 45 странах	291 696	565 371	273 675	+93,8
8	% лиц 65 лет и старше в 45 странах	9,4	16,0	+6,6	-

Через 20 лет Stamler и соавт. [14] опубликовали сходные наблюдения, основанные на исследовании, включавшем более 350 тыс. участников. Эти авторы установили, что риск ИБС ассоциирован с уровнем как систолического, так и диастолического АД (рис. 3, а, б). Наконец, более позднее длительное исследование молодых здоровых мужчин, результаты которого были опубликованы в 2001 г. [15], показало взаимосвязь уровня АД и смертности от ИБС, сердечно-сосудистых заболеваний (включая инсульт) и других причин (рис. 4).

Взаимосвязь диастолического и систолического АД независимо от их уровня и почти всех сердечно-сосудистых заболеваний и возраста была точно установлена путем метаанализа 61 проспективного исследования, включавшего 1 млн взрослых пациентов. Взаимосвязь инсульта и систолического и диастолического АД показана на рис. 5.

Влияние гипертензии на сердечно-сосудистые заболевания во всем мире проанализировано по данным 2002 г. [16]. В этом году в мире было зарегистрировано 55 861 млн смертей и 7,1 млн (12,6%) из них были связаны с ИБС. Кроме того, 6,48 млн (9,6%) смертей от общей

смертности были обусловлены инсультом. Эти данные продемонстрированы на рис. 6. Авторы публикаций [17, 18] в дальнейшем оценили относительное значение и влияние главных факторов риска на уровень смертности. Этот анализ общемировых данных установил, что АД – доминирующий фактор риска, влияющий на состояние сердечно-сосудистой системы и вызывающий смерть. Показатели смертности от основных факторов риска показаны на рис. 7. Учитывая результаты этих и других исследований, не вызывает сомнений тот факт, что весь мир стоит перед лицом большой проблемы. Также очевидно, что если мы хотим уменьшить значимость этой проблемы, следует предупреждать развитие гипертензии, лечить и контролировать уже существующее заболевание.

Что можно сделать?

В течение последних 40 лет проведено множество клинических исследований по оценке эффективности большого числа антигипертензивных препаратов, применяемых как в виде монотерапии, так и в комбинации,

Рис. 3, а, б. 6-летняя заболеваемость ИБС в зависимости от начального уровня систолического (а) и диастолического (б) АД. Данные для 356 222 мужчин в возрасте 35–57 лет в начале наблюдения.

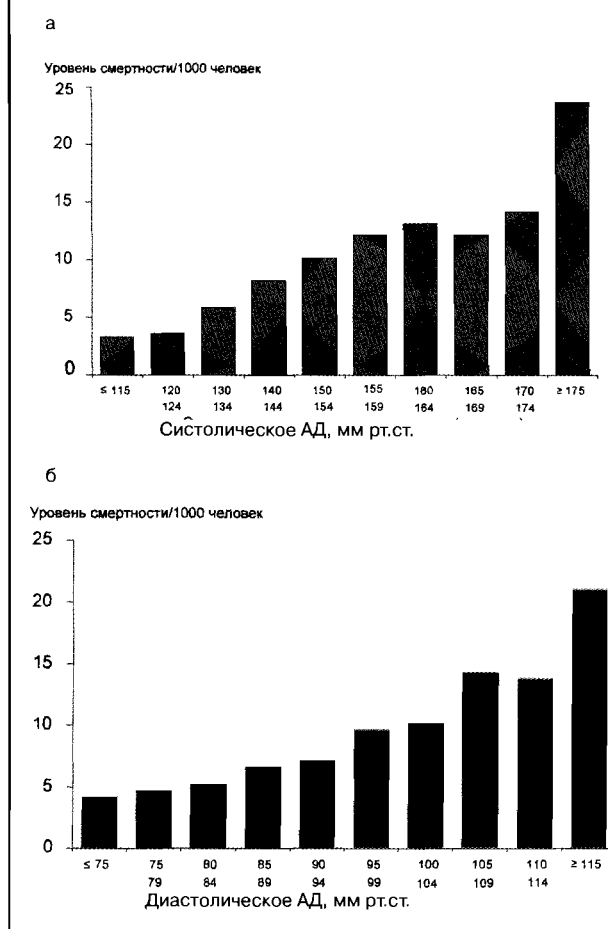


Рис. 4. Взаимосвязь 25-летней смертности у мужчин от ИБС и сердечно-сосудистых заболеваний и исходного уровня систолического и диастолического АД.

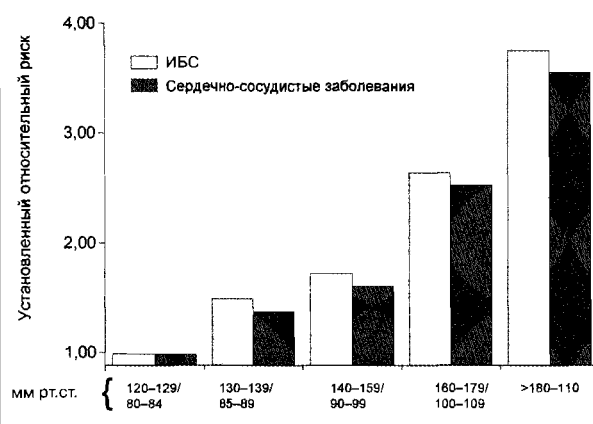


Рис. 5. Смертность от инсульта в течение каждых 10 лет жизни в зависимости от уровня систолического и диастолического АД в начале соответствующего десятилетия.

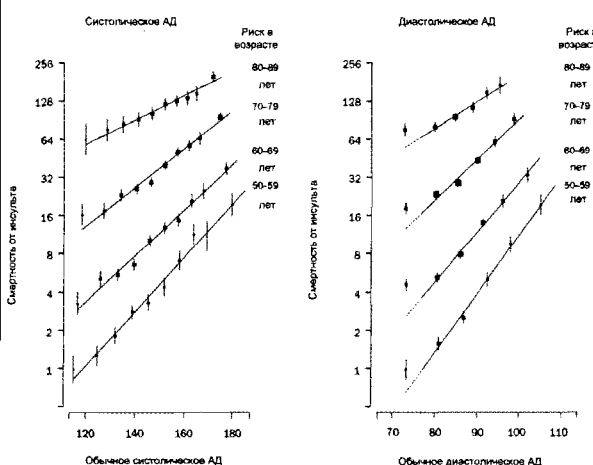


Таблица 3. Распространенность, осведомленность, лечение и контроль артериальной гипертензии в 19 странах (численность в тыс.)

	Численность	Доля, %
Численность населения	2 275 677	35,2 мирового населения
# лиц 25 лет и старше	1 407 283	61,8 населения 19 стран
# с гипертензией в 19 странах	426 540	33,7 лиц старше 25 лет
# осведомленных о своей гипертензии	212 806	49,9 с гипертензией
# с леченной гипертензией	144 092	33,8 с гипертензией
# с контролируемой гипертензией	48 005	33,5 леченных лиц

Рис. 6. Количество смертей (в млн) от ИБС и инсульта (2000 г.) во всем мире в развитых и развивающихся странах.

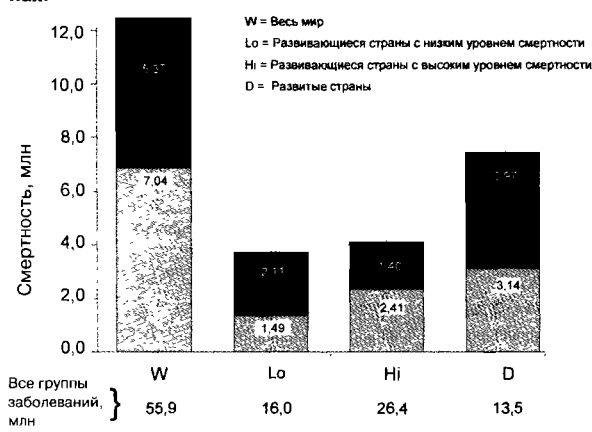
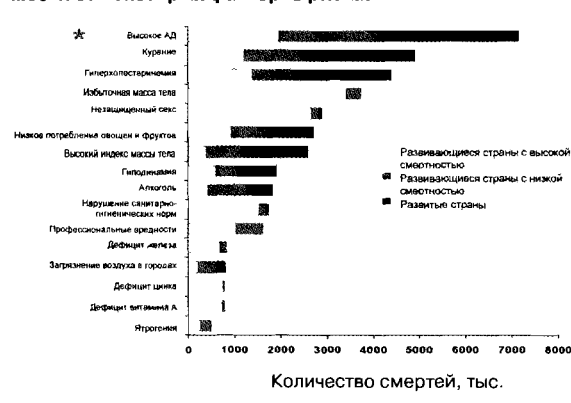


Рис. 7. Показатели смертности в мире в 2004 г. в зависимости от некоторых факторов риска.

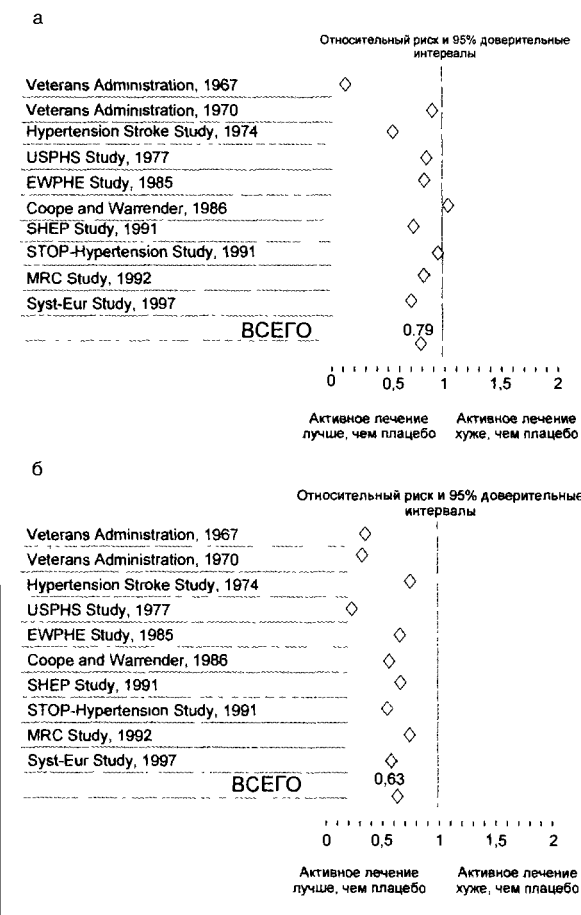


для уменьшения риска коронарной болезни сердца и инсульта. На рис. 8, а, б представлены результаты ряда таких исследований, показавших снижение риска ИБС в среднем на 21% (панель а), а инсульта – на 37% (панель б). Такие результаты были получены за счет значительного снижения АД. Эксперты, профессиональные общества и ВОЗ проанализировали результаты многих клинических исследований и разработали клинические руководства для обеспечения внедрения результатов клинических исследований в общую и семейную медицинскую практику.

К сожалению, несмотря на доказанную эффективность огромного числа антигипертензивных препаратов с широким диапазоном стоимости, слишком малое число пациентов с гипертензией во всех странах мира получают адекватное лечение, обеспечивающее контроль АД, т.е. поддержание АД на уровне 140/90 мм рт. ст. и ниже. Эта ситуация освещается в некоторых докладах об уровне осведомленности, лечения и контроля гипертензии. Подобная информация доступна только по 19 из 45 стран, участвовавших в оценке всемирного масштаба проблемы гипертензии. Kearney и соавт. [1] представили данные по 16 странам, тогда как Cifkova и соавт. [8], Stein и соавт. [9] и Rywick и соавт. [19] – по 1 стране каждый. В табл. 3 суммированы данные об абсолютном и процентном числе лиц с гипертензией, которые осведомлены о своем состоянии и лечатся. Также показана численность и доля лечатся лиц, достигших достаточного контроля АД, т.е. снижение его до уровня 140/90 мм рт. ст. и ниже.

Общая численность исследованной популяции составляет всего 35,2% от численности мирового населения в 2005 г. Но, несмотря на это, выявленные результаты служат убедительным доказательством плохого, недостаточного лечения лиц с гипертензией.

Рис. 8, а, б. Снижение относительного риска ИБС (а) и инсульта (б) в клинических исследованиях.



Заключение

Проведенный анализ наряду со многими другими исследованиями показал значение гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, преимущественно ИБС и инсульта. Однако и другие заболевания, включая почечную и сердечную недостаточность, также связаны с недостаточным контролем АД или нелеченной гипертензией. Гипертензия – это состояние, широко распространенное в мире, и вероятность того, что ее распространенность будет увеличиваться, высока из-за демографических изменений, даже при отсутствии других причин.

С другой стороны, мы знаем, как лечить и контролировать гипертензию, но данные анализа показывают, что мы не используем того, что знаем, и того, что нам доступно. Проще говоря, первичная и вторичная профилактика в этой ситуации приемлемы, и они действуют!

До тех пор, пока эта ситуация не будет исправлена, проблема, перед лицом которой стоит весь мир, будет расти, а ее последствия будут влиять на всех нас в любой стране мира.

Литература

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22 (1): 11–19.
2. Hajjar J, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290 (2): 199–206.
3. Mackay J, Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. World Health Organization 2004.
4. Cartwright F. A short history of blood pressure measurement. *Proc Roy Soc Med* 1977; 70: 793–9.
5. Comroe J. Exploring the Heart. Discoveries in heart disease and high blood pressure. New York: WW Norton & Co.; 1983.
6. Al-Said J. The prevalence of hypertension in Persian Gulf countries and its correlation with demographic and socio-economic factors. *J Hypertens* 2005; 23 (6): 1275–7.
7. Fodor JG, Lietava J, Rieder A et al. Work-site hypertension prevalence and control in three Central European Countries. *J Hum Hypertens* 2004; 18 (8): 581–5.

- 8 Cifkova R, Skodova Z, Lanska V et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001. *Czech Post-MONICA Study J Hum Hypertens* 2004; 18 (8) 571–9
- 9 Stein AD, Stoyanovsky V, Mincheva V et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a working Bulgarian population. *Eur J Epidemiol* 2000; 16 (3) 265–70
- 10 Shabnova S, Deev A, Organov R. Prevalence of hypertension in the Russian population. *Healthcar Dis Prev* 2001; 2 3–7 (Translated from Russian)
- 11 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365 (9455) 217–23
- 12 Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. *The Framingham Heart Study JAMA* 2002; 287 (8) 1003–10
- 13 Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Dis Chest* 1969; 56 (1) 43–52
- 14 Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13 (5 Suppl) 12–12
- 15 Mura K, Davighus ML, Dyer AR et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001; 161 (12) 1501–8
- 16 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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 (9349) 1903–13
- 17 Ezzati M, Hoon SV, Rodgers A et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003; 362 (9380) 271–80
- 18 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360 (9343) 1347–60
- 19 Rywik SL, Davis CE, Pajak A et al. Poland and US collaborative study on cardiovascular epidemiology: hypertension in the community: prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Pol-MONICA Project and the US Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Epidemiol* 1998; 8 (1) 3–13

Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – одно из условий единого подхода к терапии

В.И.Маколкин

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

Клиницистам достаточно давно известно частое сочетание артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) – этих “близнецов, идущих рука об руку”. С одной стороны, АГ напрямую способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных сосудов, с другой – неблагоприятное влияние АГ опосредуется через развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Эти взаимоотношения хорошо иллюстрируются словами А.Л.Мясникова: “Гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недостаточность – вот суровая триада болезней, в наибольшей мере поражающая человечество” [1]. Проведенные многочисленные многоцентровые исследования убеждают в этом с несомненностью. Так, связь величины диастолического артериального давления (ДАД) и риска развития ИБС убедительно показана в работе [2]. В большом исследовании Syst-Eur [3] продемонстрировано отчетливое уменьшение частоты фатального и нефатального инфаркта миокарда (а также мозгового инсульта) на фоне снижения систолического АД (САД). Кроме того, АГ является одним из факторов риска хронической сердечной (ХСН), а также почечной недостаточности, нарушений ритма сердца. Все эти факты позволили в 1991 г. Dzau и Braunwald [4] выдвинуть предположение о так называемом сердечно-сосудистом континууме, представляющим собой последовательное развитие ряда патологических событий, связанных патогенетически и закономерно заканчивающихся фатальным исходом.

Естественно, возникает вопрос: что же объединяет между собой столь, казалось бы, различные заболевания сердечно-сосудистой системы? Согласно современным представлениям такими “объединителями” являются:

- общие для АГ и ИБС факторы риска развития этих заболеваний (модифицируемые и немодифицируемые),
- нарушения соотношения различных звеньев нейрогормональной регуляции (прессорного, антидиуретического и пролиферативного, с одной стороны, и антигипертензивного, диуретического, антипролиферативного – с другой)

Согласно современным воззрениям все перечисленное обуславливает нарушение функции эндотелия (эн-

дотелиальную дисфункцию – ЭД) – третий компонент “родства” АГ и ИБС. При этом, вероятно, наибольшее значение в развитии ЭД имеет нарушение соотношения ангиотензина II (АТ-II) и оксида азота. Как известно, АТ-II обуславливает ряд процессов, каждый из которых является составным компонентом ЭД и ее следствием.

К этим процессам можно отнести.

- продукцию мощного прессорного фактора (эндотелина-1);
- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток сосудистой стенки,
- миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения;
- образование супероксидного радикала;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления,
- активацию моноцитов/макрофагов;
- влияние АТ-II на тромбоциты,
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена (ИАП)

Повышение активации плазменной (и в особенности) тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) можно выявить уже на ранних стадиях как АГ, так и атеросклеротического процесса. РААС по существу играет исключительно важную роль в следующей цепи событий: повреждающие факторы → оксидативный стресс → эндотелиальная дисфункция → активация РААС → нарушение баланса оксида азота и АТ-II → усиление оксидативных реакций → дальнейшее усугубление дисфункции эндотелия → дальнейшие патологические процессы, затрагивающие органы-мишени. Естественно, что для воздействия на эту патологическую цепь могут иметь существенное значение ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В самом деле, эти препараты обладают широким спектром действия, потенциально полезным при нарушениях нейрогормональной регуляции не только при АГ и ИБС, но также и при ХСН. По современным представлениям ИАПФ вызывают не только снижение тканевого и плазменного АТ-II, но также снижают активность симпатико-адреналовой системы (САС) и увеличивают продукцию брадикинина [5]. Снижение деградации брадикинина обуславливает вазодилататорный эффект, повышение продукции ок-

сида азота, простациклина, тканевого активатора плазминогена. Оксид азота, кроме мощной вазодилатации, предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток (особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги), а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток – неотъемлемые компоненты атеросклеротического поражения артерий. Предполагается, что повреждение эндотелия прежде всего влияет на продукцию эндотелиальной синтетазы, ответственной за синтез оксида азота [6]

При АГ ИАПФ (на органном уровне) прежде всего влияют на выраженность ГЛЖ, являющейся, как известно, независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Механизмы действия ИАПФ, обуславливающие регрессию гипертрофии миокарда, весьма многообразны и могут быть сведены к следующему:

- снижение АД (ведущее к снижению внутрисосудистого давления),
- уменьшение ростового влияния АТ-II на различные структуры миокарда;
- снижение адренергической стимуляции, обусловленной АТ-II;
- снижение уровня эндотелина-1;
- увеличение продукции брадикинина

Так, наблюдение за 1893 больными АГ в течение 6 лет показало, что увеличение толщины задней стенки левого желудочка всего на 1 мм увеличивает риск смертельных осложнений в 7 раз, применение же ИАПФ резко меняло данную ситуацию [7]. По результатам другого исследования [8] 12-недельное применение лизиноприла (диротон, фармацевтическая компания «Гедеон-Рихтер» АО) достоверно снижало толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка. В исследовании [9] трехгодичное применение лизиноприла также достоверно уменьшало индекс массы миокарда левого желудочка, причем эти сдвиги были статистически достоверны уже после одного года лечения. Применение лизиноприла нормализует также концентрацию маркеров фиброза у больных АГ [10], а 6-месячное лечение больных АГ с помощью лизиноприла показало, что происходит нормализация объемной фракции коллагена и концентрации гидроксипролина в миокарде [11]. В этом же исследовании показано благоприятное влияние лизиноприла на показатели диастолической функции сердца и диаметр кардиомиоцитов.

Влиянию ИАПФ на проявления ИБС посвящено достаточно большое количество исследований. Прежде всего следует сказать, что широта многообразного механизма действия ИАПФ позволяет с успехом использовать эти препараты при самых различных формах ИБС. Механизм антиишемического действия ИАПФ может быть сведен к следующим положениям:

- нормализация функции эндотелия и усиление эндотелийзависимой коронарной вазодилатации;
- новообразование капилляров в миокарде;
- стимуляция высвобождения оксида азота и простациклина;
- цитопротективный эффект, опосредуемый брадикинином через β_2 -рецепторы,
- уменьшение потребности миокарда в O_2 в результате обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных АГ;
- торможение агрегации тромбоцитов и усиление фибринолитической активности крови.

Эти механизмы, несомненно, имеют значение в результатах исследований, свидетельствующих о значимости ИАПФ при различных формах ИБС. Условно все эти исследования можно разделить на ряд групп. Так, в исследованиях AIRE [12], SAVE [13] и TRACE [14] назначение ИАПФ (рамииприла, каптоприла, трандолаприла) спустя 3–9 дней после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) и продолжавшееся в течение 1–3 лет (при этом больные были достаточно тяжелыми, так как имели клинически выраженную сердечную недостаточность или фракцию



ДИРОТОН®

Ингибитор АПФ III поколения лизиноприл 2,5, 5, 10 и 20 мг
В упаковке 14 или 28 таблеток

ВВ! Не метаболизируется в печени

ВВ! Не проникает в жировую ткань

ВВ! Продолжительность действия 24-30 часов

ВВ! Фармакоэкономические преимущества при использовании



МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Рег. удостоверение П №011426/01 МЗ и СР РФ от 12.07.2004

**Препарат выбора
для лечения гипертонии
и сердечной недостаточности**



ГЕДЕОН РИХТЕР А.О.

Сетилов (1961) год

Представительство «Гедеон Рихтер» А.О. в Москве
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7
Тел.: (095) 363-39-50. Факс: (095) 363-39-49
E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

выброса менее 35%) показало снижение смертности в пределах 19–27%, внезапной смерти – на 22%.

В другой группе исследований ИАПФ назначали в пределах первых 24 ч после начала ОИМ. В исследовании GISSI-3 [15] лизиноприл при назначении в первые часы болезни (19 394 больных) в дозе 5 мг/сут (затем доза увеличивалась до 10 мг, при этом лечение продолжалось 6 нед) приводил к достоверному снижению смертности на 11%; анализ состояния больных старше 70 лет спустя 6 мес показал снижение на 9,5% комбинированной точки (смертность, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность). В другом исследовании – SMILE, [16] зофеноприл назначали 1556 больным с ОИМ также в пределах 24 ч от начала болезни в начальной дозе 7,5 мг (дальнейшее повышение – до 30 мг/сут), лечение продолжалось также 6 нед. Спустя год отмечено снижение смертности на 29%.

Однако особенно интересными представляются исследования, в которых ИАПФ назначали с профилактической целью больным, имеющим высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. В наиболее убедительном исследовании HOPE [17] больным с высоким риском завершенной сердечно-сосудистой системы назначали рамиприл в течение 4,5 лет. Результаты были впечатляющими: риск развития ОИМ, инсультов и сердечно-сосудистой смерти снижался на 22% с высокой степенью достоверности, общая смертность также снизилась на 16%.

Значительно меньшее количество исследований посвящено влиянию ИАПФ у больных стабильными формами ИБС. В этом отношении весьма знаменательным представляется недавно завершенное исследование EUROPA [18]. В этом исследовании впервые изучалось лечебное действие ИАПФ (периндоприла) на популяцию, состоящую исключительно из больных стабильной ИБС без признаков ХСН независимо от возраста, наличия факторов сердечно-сосудистого риска и состояния функции левого желудочка. К проводимой антиангинальной, антитромбоцитарной и липидснижающей терапии больные опытной группы дополнительно получали 8 мг периндоприла. Лечение периндоприлом продолжалось более 4 лет и сопровождалось значительным (на 20%) снижением риска развития первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и остановки сердца с успешной реанимацией). Благоприятный эффект лечения наблюдался среди различных подгрупп больных независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее инфаркта миокарда. На 39% снизилась необходимость в госпитализации больных, связанной с сердечной недостаточностью. Риск развития фатального и нефатального инфаркта миокарда снизился на 24%. Данные исследования EUROPA значительно расширяют круг больных, получающих реальную пользу от приема ИАПФ за счет превентивного применения его у больных стабильной ИБС (независимо от наличия АГ, сахарного диабета и других факторов риска). В настоящее время завершается другое большое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PEACE [19], в котором изучается действие 2 мг трандолаприла (в течение 4 лет) на конечные точки (возникновение фатальных и нефатальных событий) у 8100 больных старше 50 лет с документированной ИБС и фракцией изгнания более 40%, а также нормальными эхокардиографическими параметрами левого желудочка.

Среди другой группы препаратов, с эффективностью используемых при лечении АГ и ИБС, особое внимание привлекают антагонисты кальция (АК). Как известно, эти препараты прошли определенную эволюцию – от короткодействующих форм I поколения (необходимость трехкратного приема в сутки) до препаратов II и III поколений – ретардных форм (прием сократился до 1–2 раз в сутки). Среди АК выделяются два различных класса – дигидропиридиновые производные (нифеди-

пин, фелодипин, исрадипин, амлодипин, лацидипин), производные фенилалкиламина (верапамил) и бензотиазепина (дилтиазем). Как известно, в основе антигипертензивного действия АК лежит способность вызывать периферическую вазодилатацию посредством инактивации потенциалзависимых кальциевых каналов стенки сосудов, в результате чего снижается общее периферическое сопротивление. Эти свойства в наибольшей степени выражены у дигидропиридиновых производных АК. Верапамил и дилтиазем вызывают снижение АД посредством уменьшения сердечного выброса, что обуславливается отрицательными ино- и хронотропными действиями этих препаратов.

Результаты достаточно многочисленных международных многоцентровых исследований показали несомненную эффективность использования АК различных групп (классов) при лечении АГ, ИБС, атеросклеротического поражения сосудов. Так, в наиболее представительном исследовании HOT (включено около 19 000 больных АГ) показано, что вызванное фелодипином снижение АД приводило к значительному снижению сердечно-сосудистых осложнений [20]. Необходимо отметить, что в данном исследовании достижение целевого АД было возможно лишь при комбинации АК с другими антигипертензивными препаратами (мочегонными, β -адреноблокаторами). Тем не менее данное исследование продемонстрировало высокую эффективность АК. В исследовании пожилых больных (возраст исследованных был в пределах 70–84 лет) STOP-Hypertension 2, где использовались мочегонные/ β -адреноблокаторы, а также АК (фелодипин или исрадипин) и ИАПФ (эналаприл или лизиноприл), АД снижалось примерно одинаково у больных всех групп [21]. Был сделан вывод, что все используемые препараты одинаково снижают АД и предупреждают осложнения и смертность при АГ. Однако в группе больных, получавших ИАПФ (в частности, лизиноприл), риск развития ОИМ и ХСН был ниже, чем у больных, получавших АК. Весьма интересным представляется исследование NORDIL [22], в котором сравнивали результаты лечения дилтиаземом и β -адреноблокаторами (диуретиками) в течение 5 лет. САД и ДАД одинаково успешно контролировались в обеих группах сравнения, точно так же не различались и первичные конечные точки (фатальный и нефатальный мозговой инсульт, ОИМ и смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы). При исследовании верапамила (VHAS) было выявлено, что этот АК снижал АД в той же мере, что и диуретик хлорталидон [23]. В контролируемом исследовании INSIGHT [24] использовали нифедипин GITS (гастроинтестинальная терапевтическая система), при этом суммарные конечные и первичные точки не отличались от таковых в группе больных, получавших диуретики. Наконец, в исследовании SYST-EUR использование нитрендипина [25] подтвердило высокую эффективность АК в отношении снижения частоты мозгового инсульта, а также других фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Среди АК привлекает особое внимание препарат III поколения – амлодипин (“Нормодипин”, “Гедон-Рихтер” АО). В исследовании [26] амлодипин снижал АД в большей степени, нежели дилтиазем (форма с контролируемым освобождением). Длительность действия амлодипина (период полувыведения составляет 35–50 ч) позволяет принимать его 1 раз в сутки, а это существенно способствует приверженности пациентов к лечению. В исследовании ACCT [27] проведено изучение эффективности амлодипина у лиц различного возраста, пола и расы. Существенно, что препарат более эффективен у женщин и одинаково эффективен у лиц белой и черной расы. В большом исследовании ALLHAT [28], в котором среди 33 357 больных (средний возраст 67 лет) было 35% лиц черной расы, 19% испаноговорящих и 36% лиц, страдающих сахарным диабетом, уровни САД и ДАД в группах больных с базовыми препаратами амлодипин,

лизиноприл или хлорталидон спустя 5 лет лечения были практически одинаковы (как и первичная конечная точка). Впрочем, результаты этого исследования будут еще долго обсуждаться, и авторы, как уже совершенно ясно сейчас, высказывают иногда прямо противоположные мнения о результатах этого исследования.

В отечественной литературе, посвященной амлодипину, следует выделить прежде всего обширную публикацию Ю.Б.Белоусова и А.Н.Грацианской [29] и весьма обстоятельный обзор из НИИ кардиологии Санкт-Петербурга [30].

Не меньшее внимание уделяется влиянию АК на ишемию миокарда, регрессию ГЛЖ, замедление прогрессирования атеросклероза сосудов у больных АГ. Так, в исследовании TOMHS при лечении АГ в течение более 4 лет наибольшее снижение индекса массы миокарда левого желудочка было отмечено в группе больных, лечившихся амлодипином или хлорталидоном [31]. Антиангинальное действие амлодипина обусловлено коронародилатическим эффектом, поэтому естественно, что этот препарат более оправдан у больных со стабильными формами ИБС при преобладании в патогенезе приступов стенокардии вазоспастического компонента. Существенно, что амлодипин не вызывает рефлекторную тахикардию, что не приводит к повышению потребности миокарда в кислороде. В исследовании CAPE [32], длившееся 8 нед, включены 315 больных, страдающих стабильной стенокардией и получающих амлодипин в дозе 5–10 мг/сут или плацебо. Было показано, что амлодипин значительно снижал частоту эпизодов ишемической депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования, а также частоту болевых приступов и необходимость применения короткодействующих нитратов.

Существенный интерес представляет возможность влияния АК на обратное развитие атеросклероза (или по крайней мере на замедление темпов его прогрессирования). Так, в уже упомянутом исследовании INSIGHT ультразвуковым методом определяли толщину сонных артерий у больных, получавших нифедипин GITS. Было показано, что препарат значительно замедлял развитие атеросклероза (по сравнению с больными, получавшими диуретический препарат "Ко-амилозид"). В том же исследовании [33] у больных, получавших АК, отмечено более медленное увеличение кальцификации коронарных артерий по сравнению с больными, получавшими диуретики. В недавно завершеном исследовании ELSA [34] сравнивали действие атенолола и лацидипина у больных АГ без дополнительных факторов риска и анамнеза энтертерэктомии и сердечно-сосудистых осложнений (4-летнее наблюдение за 3700 больными с САД < 215 мм рт.ст. и ДАД 95–115 мм рт.ст.). Ультразвуковой контроль толщины средней оболочки стенки сонной артерии продемонстрировал достоверное замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий в группе больных, получавших лацидипин, по сравнению с атенололом. Кроме того, если частота сердечно-сосудистых осложнений достоверно не различалась на фоне двух режимов терапии, то частота инсультов была на 37% ниже на фоне приема лацидипина, чем при приеме атенолола.

В исследовании PREVENT [35] оценивали влияние амлодипина на прогноз больных с ИБС, снижение количества госпитализаций, обусловленных ухудшением течения стенокардии и ХСН. Отмечено уменьшение ситуаций, требующих выполнения операций реваскуляризации, а также снижение частоты приступов стенокардии.

Возникает весьма существенный вопрос: каким пациентам с АГ следует назначать АК? Вероятно, следует руководствоваться отечественными Рекомендациями по диагностике и лечению АГ, из которых следует, что первым выбором (при отсутствии противопоказаний) является назначение β-адреноблокаторов и диуретиков (мы специально подчеркиваем это положение, так как именно подобное сочетание зарекомендовало себя с

положительной стороны, имея в виду и экономические аспекты лечения). Однако имеется ряд ситуаций, не позволяющих следовать этим рекомендациям. К ним относятся известные противопоказания к применению β-адреноблокаторов, недостаточная их эффективность и плохая переносимость препарата. В этих случаях следует назначать АК; кроме того, АК показаны пациентам старшего возраста, страдающим систолической АГ (что убедительно показано в исследовании SYST-EUR). Следует также иметь в виду, что комбинация АК с β-адреноблокаторами является весьма эффективной. АК можно комбинировать с мочегонными и ИАПФ (например, весьма перспективна комбинация амлодипина и лизиноприла). Патогенетическое родство АГ и ИБС обуславливает весьма сходный подход к лечению также β-адреноблокаторами и антагонистами кальция, что убедительно было показано в недавно завершившемся большом исследовании ACTION [36].

Литература

1. Мясников А.Л. Гипертензивная болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965.
2. MacMahon S, Peto R, Culter J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335 (8692): 765–74.
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
4. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121 (4 Pt): 1244–63.
5. Resink TJ, Hahn AW, Scott-Burden T et al. Include endothelin mRNA expression and peptide secretion in cultured human vascular smooth muscle cells. *Bioch. Biophys. Commun* 1990; 168(3): 1303–10.
6. Gomma A, Henderson J, Purcell H, Fox K. The clinical application of ACE inhibitors in coronary artery disease. *Brit J Card*. 2002; 9: 158–62.
7. Cooper MS. *Am J Card* 1990.
8. Eichstaedt HW, Meterns DS, Danne H. *Perfusion*, 1994; 7: 426–9.
9. Rizzoni DJ. *Hypertension*, 1997.
10. Laviades C, Mayor G, Dies J. *Am J Card* 1994; 7(1): 52–8.
11. Brilla CG, Funk RC, Rupp H. *Circulation*, 2000; 102 (12): 1388–93.
12. Cleland JG, Erhardt L, Murray G et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report the AIRE study investigators. *Eur Heart J* 1997; 19:41–51.
13. Pfeffer MA, Braunwald E, Miye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
14. Torp-Pedersen C, Kober L, Carlsen J. Angiotensin-converting enzyme inhibitor after myocardial infarction: the Trandolapril Cardiac Evaluation study. *Am Heart J* 1996; 132: 235–43.
15. GISSI-3 study group. Six-month effect of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and withdrawn six weeks after acute myocardial infarction. *J Am Coll Card* 1996; 27: 337–44.
16. Ambrosini E, Borghi C, Magnani D. The effect of zofenopril on morbidity and mortality after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80–5.
17. The HOPE study investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl Med J* 2000; 342: 145–53.
18. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study). *The Lancet*. Published online September 1, 2003; 1–7.
19. Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). *Am J Card* 1998; 82: 25H–30H.
20. Hansson L, Zanchetti A, Caruthers SG et al. Effect 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.
21. Hansson L, Lidholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in the elderly patients (STOP-hypertension-2). *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
22. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effect of calcium antagonists compared with diuretics and β-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension (NORDIL study). *Lancet* 2000; 356: 359–65.
23. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C et al. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS). *J Hypertension* 1998; 16: 1667–76.
24. 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 International Nifedipine GITS study (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
25. Celis H, Yodanis Y, Thijs L et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. *Fam Pract* 1996; 13: 138–43.

26 Watts RW et al A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring *Drugs* 1998;7(1) 25-30

27 Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF et al Sex- and age-related antihypertensive effect of amlodipine *Am J Card* 1996; 77 13-22

28 Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomised to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA* December 18, 2002, (288) 23 2981-98

29 Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Клиническая фармакология амлодипина. Изд "Универсум Публишинг", 1998

30 Фельдшерова Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. *Качественная клин практика* 2002, 2 27-33

31 Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass

in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS) *Circulation* 1995; 91 698-706

32 Detry JM Amlodipine and the total ischemic burden. Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial - Methodology, safety and toleration. *Cardiology* 1994; 85(Suppl 2) 24-30

33 Montoro M, Shemesh J Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics *Hypertension* 2001; 37 1410-3

34 Reichardt B Antiatherosclerotic effect of lacidipine *Pharmacotherapy* 1995; 6 37-43

35 Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events *Circulation* 2000; 102 1503-10

36 Lubsen J, Poole-Wilson PA, Pocock SJ et al Design and current of ACTION A coronary disease Trial investigating Outcome with Nifedipine GITS *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl 1) 120-32

Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида

Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко, А.В.Маренич, И.М.Шатунова
Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 25-40% взрослого населения многих промышленно развитых стран мира и является самым частым хроническим заболеванием, с которым приходится иметь дело врачам общей практики. Распространенность АГ увеличивается с возрастом и превышает 50-60% среди лиц пожилого и старческого возраста. Необходимость длительной, по существу пожизненной терапии АГ вне зависимости от стадии и степени тяжести в настоящее время не вызывает сомнений, так как даже при небольшом уменьшении артериального давления

(АД) можно достигнуть весьма значительного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Расчеты показывают, что при снижении АД всего на 13/6 мм рт.ст. можно достигнуть уменьшения риска развития мозгового инсульта в среднем на 40% и инфаркта миокарда - на 16%.

В подавляющем большинстве случаев гипертоническая болезнь (ГБ) и другие формы АГ протекают бессимптомно, и потому устранение симптомов не может служить целью антигипертензивной терапии. Более того, при выборе антигипертензивных препаратов для дли-

ГИПОТИАЗИД®

Неизменный стандарт лечения



20 таблеток

sanofi-synthelabo

ГИПОТИАЗИД®
100 мг

Гидрохлортиазид / Hydrochlorothiazide

Прием внутрь

20 таблеток

sanofi-synthelabo

ГИПОТИАЗИД®
25 мг

Гидрохлортиазид
Hydrochlorothiazide

Прием внутрь

1. Необходимый компонент лечения артериальной гипертонии^{1,2,3}
2. Достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений⁴
3. Необходимый компонент профилактики инсульта мозга у пациентов с гипертонией^{5,6}
4. Выраженное снижение гипертрофии миокарда¹
5. Безопасность стандартных доз (12,5-25 мг) при метаболических нарушениях, в том числе при сахарном диабете¹
6. Безопасность для пожилых пациентов, в том числе при остеопорозе^{3,4}

Литература: 1. JNC 7 Express. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03-5233. May 2003. 2. Комментарий Н.А. Грацианского к материалу JNC 7. 3. D. Feldman et al. 1991; D. Morion et al. 1994; R. Wanner et al. 1995. 4. Results of comparative VACS study 1993, 1996, 1997. 5. V. Pasy et al. 1997; B. Neil et al. 2000. 6. Results of ALLHAT study 2003.

107045, Москва, Последняя пер., д. 23, стр. 3. Тел.: (095) 721 14 00. Факс: (095) 721 14 11.
101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1. Тел.: (095) 326 57 03/11/24/36. Факс: (095) 326 57 10/34.

sanofi-synthelabo
FARMACIA S.p.A.

тельного лечения бессимптомных или малосимптомных больных особенно важно отдавать предпочтение тем, которые не вызывают существенного ухудшения качества жизни и которые можно принимать 1 или в крайнем случае 2 раза в день. Назначая тот или иной антигипертензивный препарат, не следует забывать о его доступности (в первую очередь по стоимости) данному больному.

В настоящее время несколько классов антигипертензивных препаратов рекомендуется использовать для длительной терапии АГ: 1) тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики, 2) блокаторы β -адренергических рецепторов, 3) антагонисты кальция, 4) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 5) блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, 6) блокаторы α_1 -адренергических рецепторов, 7) агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, 8) агонисты центральных α_2 -адренергических рецепторов, 9) симпатолитики центрального действия и 10) блокаторы альдостероновых рецепторов.

Основными классами антигипертензивных препаратов считаются тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов и блокаторы альдостероновых рецепторов, так как об отдельных препаратах этих шести классов известно, что они предупреждают развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. Правда, из-за высокой стоимости два последних класса не получили широкого распространения.

Тиазидные диуретики используются при лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты, – с конца 50-х годов прошлого века. В 1956 г. был синтезирован первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь, – хлортаiazид. В 1957 г. был создан более мощный тиазидный диуретик – гидрохлортаiazид, который быстро вытеснил хлортаiazид из клинической практики. В 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в 1974 г. – индапамид.

В 60-е годы тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики вначале использовались в качестве антигипертензивных препаратов второго ряда, т.е. при недостаточной эффективности резерпина, гуанетидина, метилдопы и гидралазина, применявшихся в то время для лечения АГ. Но довольно скоро стало ясно, что тиазидные диуретики сами по себе являются эффективными антигипертензивными препаратами и могут использоваться для длительной монотерапии ГБ.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики имеют некоторые важные преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов, благодаря которым они на протяжении более четырех десятилетий широко используются при лечении различных форм АГ.

Тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики более эффективны у лиц пожилого и старческого возраста, которые составляют большую часть больных ГБ. У больных пожилого возраста диуретики превосходят по антигипертензивной эффективности β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ (табл. 1).

В качестве монотерапии у женщин они, по-видимому, более эффективны, чем у мужчин. Диуретики более эффективны при низкорениновой объемозависимой АГ, которая часто встречается у лиц пожилого и старческого возраста и больных сахарным диабетом или ожирением.

Даже в низких дозах тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики обладают достаточно высокой антигипертензивной активностью, которая не уступает таковой β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и α_1 -адреноблокаторов. В многочисленных исследованиях показано, что при лечении тиазидными диуретиками систолическое АД снижается в среднем на 10–20 мм рт.ст., а диастолическое АД – на 5–15 мм рт.ст.

Тиазидные диуретики вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных ГБ, причем в этом отношении они не уступают или даже превосходят ингибиторы АПФ. Так, например, в сравнительном рандомизированном исследовании VACS (1997) достоверное уменьшение массы миокарда левого желудочка наблюдали лишь в группе больных, леченных ингибитором АПФ каптоприлом, – в среднем на 14,9 г ($p=0,05$). Несомненно меньшим оказалось уменьшение массы миокарда левого желудочка при лечении гидрохлортаiazидом – в среднем на 14 г ($p=0,08$). У больных с выраженной гипертрофией левого желудочка гидрохлортаiazид вызывал более значительное уменьшение массы левого желудочка, чем каптоприл (в среднем на 66 г против 43 г).

Наряду с натрий- и диуретическим действием тиазидные диуретики (в отличие от петлевых и калийсберегающих препаратов) уменьшают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальцийсберегающее (гипокальциурическое) действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков делает их особенно полезными при лечении АГ у больных с сопутствующим остеопорозом. Остеопороз, как известно, часто встречается у женщин после наступления менопаузы, а также у пожилых больных, ведущих малоподвижный образ жизни, и predisполагает к переломам костей (в частности, к перелому шейки бедренной кости). По некоторым наблюдениям, переломы костей гораздо реже наблюдаются у больных ГБ, леченных тиазидными диуретиками, по сравнению с больными, получавшими другие антигипертензивные препараты. Учитывая кальцийсберегающее действие тиазидных диуретиков, в настоящее время они считаются антигипертензивными препаратами первого ряда у больных ГБ в сочетании с остеопорозом.

Кальцийсберегающий эффект тиазидных диуретиков может быть полезным также при некоторых формах мочекаменной болезни (нефролитиаза). Следует помнить, что кальцийсберегающее действие тиазидных диуретиков усиливается при ограничении потребления натрия с пищей, но ослабевает при употреблении больших количеств поваренной соли.

Тиазидные диуретики усиливают эффективность антигипертензивных препаратов, относящихся к четырем другим основным классам, возможно, за исключением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Наиболее рациональными являются комбинации диурети-

Таблица 1. Эффективность (в %) различных антигипертензивных препаратов у больных белой расы в зависимости от возраста (исследование VACS)

Препарат	Все больные	В том числе белой расы		Отмена из-за побочных эффектов, %
		<60 лет	≥60 лет	
Плацебо	24	13	30	6
Атенолол (25–100 мг/сут)	53	60	71	5
Гидрохлортаiazид (12,5–50 мг/сут)	49	24	62	3
Дилтиазем (120–360 мг/сут)	62	42	66	4
Каптоприл (25–100 мг/сут)	43	49	54	7
Клонидин (0,2–0,6 мг/сут)	55	66	68	14
Празозин (4–20 мг/сут)	45	46	66	12

Примечание. Под эффективностью понимали снижение диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. к концу титрования и ниже 95 мм рт.ст. через 1 год.

ков с ингибиторами АПФ и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов. В комбинации с ингибиторами АПФ и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов тиазидные диуретики способны контролировать АД у 70–80% больных с мягкой и умеренной формами АГ.

В 60–80-е годы прошлого века при лечении АГ использовались высокие дозы тиазидных диуретиков (50–200 мг гидрохлортиазида в день или эквивалентные дозы других диуретиков), которые вызывали значительные нарушения водно-электролитного баланса, а также пуринового, углеводного и липидного обмена. Не удивительно поэтому, что тиазидные диуретики были не столь популярными в качестве антигипертензивных средств, как β-адреноблокаторы, антагонисты кальция или ингибиторы АПФ, которые, как известно, гораздо лучше переносятся, чем высокие дозы диуретиков. К тому же оставались сомнения в способности диуретиков предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ.

В 90-е годы отношение к тиазидным диуретикам как к антигипертензивным препаратам коренным образом изменилось. Это было связано с несколькими причинами. Оказалось, что хорошего антигипертензивного эффекта можно достигнуть при назначении небольших доз диуретиков (менее 50 мг гидрохлортиазида или хлорталидона в день или эквивалентные дозы других диуретиков), которые редко вызывают гипокалиемию и нарушают метаболизм глюкозы и липидов.

Сравнительные исследования показали, что антигипертензивная эффективность низких и высоких доз тиазидных диуретиков примерно одинаковая, однако в низких дозах (≤25 мг гидрохлортиазида в день или эквивалентные дозы других препаратов) диуретики гораздо лучше переносятся и не вызывают существенных электролитных расстройств и метаболических нарушений. По сводным данным 31 исследования, высокие дозы тиазидных диуретиков снижают уровни АД в среднем на 18/11 мм рт. ст., а низкие дозы (≤25 мг гидрохлортиазида в день или эквивалентные дозы других препаратов) – на 13/9 мм рт. ст.

Более того, низкие дозы диуретиков, по-видимому, более эффективны в качестве средств для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ГБ, чем высокие (табл. 2).

В настоящее время для длительной терапии рекомендуется использовать лишь низкие дозы тиазидных диуретиков. В начале терапии назначают гидрохлортиазид или хлорталидон в дозе 12,5 мг/сут; при недостаточной антигипертензивной эффективности дозу диуретика повышают до 25 мг/сут. Дальнейшее повышение дозы диуретика не рекомендуется, поскольку он приводит к существенному приросту антигипертензивного эффекта, но сопровождается значительным увеличением частоты побочных эффектов.

При недостаточной антигипертензивной эффективности гидрохлортиазида или хлорталидона в суточной дозе 25 мг следует применить препарат, относящийся к другому классу антигипертензивных средств. Обычно это β-адреноблокаторы или ингибиторы АПФ, которые

с диуретиками обеспечивают аддитивность антигипертензивного действия.

Эксперты США (2003 г.) рекомендуют в двух случаях сразу использовать комбинацию диуретика и препарата другого класса – когда исходный уровень АД составляет 160/100 мм рт. ст. и выше или же, когда исходный уровень АД превышает более чем на 20/10 мм рт. ст. целевое АД для данной категории больных. Приверженность больного к терапии лучше, если используется фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов.

В суточной дозе не более 25 мг гидрохлортиазид и хлорталидон хорошо переносятся больными ГБ. Как показывают результаты исследования VACS (1993, 1996 гг.), переносимость гидрохлортиазида в низких дозах лучше, чем переносимость ателолола, дилтиазема, каптоприла, клонидина и празозина (см. табл. 1).

В низких дозах диуретики не вызывают существенных нарушений углеводного и липидного обмена. Уровни мочевой кислоты достоверно повышаются при лечении диуретиками, однако подагра развивается редко и почти исключительно у мужчин. Гипокалиемию при лечении гидрохлортиазидом и хлорталидоном развивается примерно у 5–15% больных, причем частота гипокалиемии зависит от дозы препарата и, по-видимому, от длительности его диуретического действия. Повышенное потребление поваренной соли и жидкости увеличивает риск гипокалиемии при лечении диуретиками. Напротив, ограничение потребления поваренной соли и жидкости и увеличение потребления калия с пищей уменьшают риск гипокалиемии при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками.

Два наиболее популярных тиазидных (и тиазидоподобных) диуретика – гидрохлортиазид и хлорталидон – в равных дозах оказывают одинаковое антигипертензивное действие. Однако частота гипокалиемии при лечении гидрохлортиазидом и хлорталидоном, по некоторым наблюдениям, отличается. Это связано со значительными различиями в длительности диуретического эффекта гидрохлортиазида и хлорталидона. Как известно, натрий- и диуретическое действие гидрохлортиазида продолжается до 6–18 ч, а хлорталидона – до 48–72 ч. В период диуретического действия препаратов увеличивается также экскреция калия с мочой. В отличие от хлорталидона гидрохлортиазид не оказывает диуретического действия в течение 6–18 ч в сутки, в течение которых калийурез сменяется калийсбережением. Поэтому риск развития гипокалиемии при лечении гидрохлортиазидом, по-видимому, меньше, чем при лечении хлорталидоном.

Тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики могут снижать чувствительность тканей к действию инсулина и способствовать развитию сахарного диабета. Инсулинорезистентность развивается чаще при использовании более высоких доз диуретиков и обычно в связи с гипокалиемией. Своевременное выявление гипокалиемии и ее коррекция с помощью добавления калийсберегающего диуретика или ингибитора АПФ позволяют предотвратить развитие инсулинорезистентности при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками.

Таблица 2. Влияние диуретиков, β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция на основные исходы ГБ (В. Psaty и соавт., 1997; В. Neil и соавт., 2000)

Исход	Относительный риск				
	низкие дозы диуретиков (n=4)	высокие дозы диуретиков (n=12)	β-адреноблокаторы (n=4)	антагонисты кальция (n=2)	ингибиторы АПФ (n=4)
Мозговой инсульт	0,66 (0,55–0,78)	0,49 (0,39–0,62)	0,71 (0,59–0,86)	0,61 (0,44–0,85)	0,70 (0,57–0,85)
ИБС	0,72 (0,61–0,85)	0,99 (0,83–1,18)	0,93 (0,80–1,09)	0,79 (0,59–1,06)	0,80 (0,72–0,89)
Смертность от сердечно-сосудистых причин	0,76 (0,65–0,89)	0,78 (0,62–0,97)	0,89 (0,76–1,05)	0,72 (0,62–0,98)	0,74 (0,64–0,85)
Общая смертность	0,90 (0,81–0,99)	0,88 (0,75–1,03)	0,95 (0,84–1,07)	0,87 (0,70–1,09)	0,84 (0,76–0,94)

Примечание. Высокими считали дозы гидрохлортиазида и хлорталидона 50 мг/сут и более, бендрофлуметиазида и метиклотиазида – 5 мг/сут и более, трихлорметиазида 2 мг/сут и более и хлортиазида 500 мг/сут и более. n – число исследований.

Важное значение для понимания взаимосвязи терапии диуретиками и развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ имеют результаты крупного исследования SHEP (1991 г.). В этом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность и переносимость низких доз хлорталидона у 4736 больных в возрасте 60 лет и старше с изолированной систолической гипертензией. Для начальной терапии использовали хлорталидон в дозе 12,5–25 мг/сут; при необходимости к диуретику добавляли атенолол или резерпин. За время наблюдения (в среднем 4,5 года) риск развития инсульта у больных основной группы был на 36% ниже, чем в контрольной группе ($p=0,0003$). Под влиянием активной терапии риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) снизился на 27%, а смертность от всех причин – на 13%.

К концу 3-го года наблюдения в группе больных, получавших хлорталидон, сывороточные уровни калия, общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности снизились в среднем на 0,46 ммоль/л (0,57 мг/дл), 2,1 и 2,4 мг/дл соответственно ($p<0,01$ во всех случаях). Напротив, уровни мочевой кислоты и глюкозы повысились в среднем на 53,4 мкмоль/л и 0,51 мг/дл соответственно ($p<0,01$). Частота гиперурикемии в основной и контрольной группах составляла 2,2 и 0,8% соответственно. Новые случаи сахарного диабета к концу 3-го года исследования несколько чаще встречались в группе больных, леченных хлорталидоном (8,6%), по сравнению с больными, получавшими плацебо (7,5%). Включенные в исследование SHEP (1996 г.) 10% больных страдали сахарным диабетом. Анализ полученных данных показал, что у больных с изолированной систолической гипертензией и сопутствующим диабетом хлорталидон столь же эффективно предупреждал развитие инфаркта миокарда и мозгового инсульта, как и у больных без диабета (на 54 и 22% соответственно у первых против 23 и 38% у вторых). Следовательно, несмотря на то что диуретики при длительном применении способствуют развитию сахарного диабета, они тем не менее предупреждают сердечно-сосудистые осложнения у больных ГБ независимо от наличия или отсутствия сопутствующего диабета.

Таким образом, наличие сахарного диабета у больных ГБ не может служить ограничением для использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в низких дозах.

Обобщение результатов рандомизированных исследований, выполненных в 60–90-е годы прошлого века, свидетельствует о том, что в настоящее время диуретики – единственный класс антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны предотвращать развитие не только мозгового инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ (см. табл. 2). Отдельные препараты, относящиеся к другим классам антигипертензивных средств, также способны снижать повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. Однако эти данные касаются лишь отдельных препаратов, в то время как другие препараты, относящиеся к тому же классу, оказались неэффективными в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ГБ. Так, в отличие от диуретиков β -адреноблокаторы, по-видимому, не оказывают кардио-

протективного действия у лиц пожилого и старческого возраста (табл. 3).

Более того, кардиопротективным действием, по-видимому, обладают лишь липофильные β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности, тогда как гидрофильные β -адреноблокаторы лишены этого действия. Из антагонистов кальция кардиопротективное действие оказывают лишь кардиоселективные препараты типа верапамила и дилтиазема, в то время как производные дигидропиридина (или вазоселективные антагонисты кальция) судя по всему неэффективны в отношении первичной профилактики ИБС у больных ГБ.

Тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики составляли основу антигипертензивной терапии в большинстве исследований. В этих исследованиях, включая недавно завершённое исследование ALLHAT (2003 г.), диуретики оказались непревзойденными в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ, причем их низкие дозы, по-видимому, более эффективны, чем высокие (см. табл. 1).

В крупном рандомизированном сравнительном исследовании ALLHAT (2003 г.) не было существенных различий в частоте коронарных событий у больных ГБ, получающих хлорталидон, амлодипин и лизиноприл. В то же время обращало внимание, что по сравнению с получавшими хлорталидон среди больных, получавших амлодипин, достоверно более высокой была частота развития сердечной недостаточности (на 38%), а среди больных, получавших лизиноприл, – частота инсульта (на 15%), нестабильной стенокардии (на 11%) и сердечной недостаточности (на 19%). По этой причине тиазидные диуретики рекомендуется использовать для начальной терапии у большинства больных с неосложненной ГБ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с одним или несколькими антигипертензивными препаратами (ингибиторами АПФ, блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция).

Несомненным преимуществом тиазидных диуретиков является их низкая стоимость по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Расчеты показывают, что, например, в США стоимость месячного курса лечения ГБ диуретиками (25 мг гидрохлортиазида в день) составляет всего 1–3 дол. Это значительно ниже, чем стоимость месячного курса лечения β -адреноблокаторами (от 5 до 24 дол.), антагонистами кальция (от 18 до 56 дол.) и ингибиторами АПФ (от 19 до 46 дол.). По расчетам К. Pearce и соавт. (1998 г.), стоимость 5-летнего курса лечения диуретиками (25 мг гидрохлортиазида в день) составляет всего 55 дол. Намного выше стоимость антигипертензивной терапии при использовании других антигипертензивных препаратов. Например, стоимость 5-летнего курса лечения β -адреноблокаторами (160 мг пропранолола или 50 мг атенолола в день) колеблется от 637 до 1212 дол., антагонистами кальция (20 мг нисолдипина или 60 мг нифедипина ретард в день) – от 1495 до 4026 дол., ингибиторами АПФ (2 мг трандолаприла или 10 мг эналаприла в день) – от 1095 до 1820 дол., α_1 -адреноблокаторами (4 мг доксazosина или 5 мг теразозина в день) – от 1758 до 2260 дол. В Великобритании, по расчетам D. Hughes и A. McGuine (1998 г.), средняя стоимость терапии бендрофлюазидом составляет

Таблица 3. Влияние диуретиков и β -адреноблокаторов на основные исходы ГБ у больных пожилого возраста

Исход	Относительный риск событий при лечении	
	диуретиками (n=8)	β -адреноблокаторами (n=2)*
Цереброваскулярные события	0,61 (0,51–0,72)	0,74 (0,57–0,98)
Смертность от мозгового инсульта	0,67 (0,49–0,90)	0,76 (0,48–1,22)
ИБС	0,74 (0,64–0,85)	1,01 (0,80–1,29)
Сердечно-сосудистая смертность	0,75 (0,64–0,87)	0,98 (0,78–1,23)
Общая смертность	0,86 (0,77–0,96)	1,05 (0,88–1,25)

Примечание. n – число исследований; * – в обоих рандомизированных исследованиях оценивались эффекты атенолола.

0,004 фунта стерлингов в сутки, тогда как стоимость однократной терапии амлодипином, атенололом, верапамилом, дилтиаземом, каптоприлом, лизиноприлом, метопрололом, нифедипином, рамиприлом и эналаприлом колеблется от 0,12 до 0,46 фунта стерлингов.

Таким образом, тиазидные диуретики – не только эффективные, но и самые доступные (по цене) из современных антигипертензивных препаратов. Это обстоятельство имеет немаловажное значение в тех случаях, когда приходится выбирать антигипертензивный препарат для длительной терапии больных с низкими доходами, которые, например, в России составляют значительную часть всех больных АГ.

Для лечения ГБ наиболее широко используются гидрохлортиазид и другие производные бензотиадiazина (хлортиазид, бендрофлюметиазид, трихлорметиазид, циклопентиазид, циклотиазид, политиазид, метиклотиазид), которые известны под общим названием “тиазидные диуретики”. Некоторые гетероциклические соединения – фталимидины (хлорталидон, хлорексолон), квиназолины (квинетазон, метолазон), хлорбензамиды (индапамид, клонамид, ксипамид) и бензенесульфонамиды (мефрузид) – имеют такое же место приложения действия на уровне дистальных почечных канальцев, как и тиазидные диуретики, хотя отличаются от них по химической структуре. Поэтому их обычно называют тиазидоподобными (thiazide-like, thiazide-type) диуретиками.

Гидрохлортиазид и хлорталидон – два наиболее изученных диуретика, применяемые при ГБ. Они оказывают более длительное диуретическое действие, чем клопамид и ксипамид. Эффективность и безопасность этих диуретиков изучались в нескольких крупных рандомизированных исследованиях, в которых получены несомненные доказательства, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. По этой причине именно гидрохлортиазид и хлорталидон наиболее подходят для длительной терапии ГБ. К сожалению, в настоящее время в России доступен лишь гидрохлортиазид.

Тиазидоподобный диуретик с вазодилатирующими свойствами индапамид обладает некоторыми преимуществами перед гидрохлортиазидом и хлорталидоном. Во-первых, он сохраняет свое диуретическое и антигипертензивное действие при нарушении функции почек. Во-вторых, оказывает меньшее влияние на метаболизм глюкозы и липидов, что дает основание предполагать, что он больше подходит для лечения АГ у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом или атерогенными дислипидемиями.

С другой стороны, нельзя не отметить недостатки индапамида, из которых главный заключается в том, что его эффективность и безопасность никогда не изучались в крупных рандомизированных исследованиях. Иначе говоря, несмотря на 40-летний опыт клинического применения индапамида до сих пор нет доказательств его способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом. Индапамид оказывает более длительное диуретическое действие, чем гидрохлортиазид; поэтому он чаще вызывает развитие гипокалиемии. Кроме того, в отличие от гидрохлортиазида и хлорталидона об индапамиде известно, что он может удлинять интервал Q–T и предрасполагать к развитию желудочковой тахикардии типа “пируэт”.

Таким образом, в настоящее время класс тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, который по химической структуре разделяется на пять подгрупп, насчитывает более десятка препаратов. Из них эффективность и безопасность лишь гидрохлортиазида и хлорталидона изучались в длительных рандомизированных исследованиях, однако хлорталидона в настоящее время в России нет. В России доступны по существу два диуретика – гидрохлортиазид и индапамид. Однако с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, для длительной терапии ГБ подходит лишь гидрохлортиазид. Следовательно, выбор тиазидного диуретика при длительной терапии пока ограничен гидрохлортиазидом.

Эффективность арифона ретард у больных гипертонической болезнью пожилого и очень пожилого возраста

И.В.Марченко, Т.А.Чаляби, У.А.Брель, С.В.Недогода

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета

В большинстве развитых стран мира престарелые люди (80 лет и старше) являются самой быстрорастущей частью пожилого населения. К 2025 г. 20% населения промышленно развитых стран будут составлять люди в возрасте 65 лет и старше, из которых группа в возрасте 80 лет и старше составит 27%. Эксперты Комитета ВОЗ (1992 г.) отмечают, что “проблема состоит не только в том, что увеличивается численность населения, но и в том, что отмечается его дальнейшее “постарение”, поскольку растет число людей, живущих дольше” [1–3]. Последние широкомасштабные исследования показали, что основной причиной смертности мужчин и женщин в возрасте 80 лет и старше являются сердечно-сосудистые заболевания, составляющие 30% общего показателя смертности и заболеваемости данной возрастной группы [4]. Одним из основных факторов риска развития инсульта, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС) является артериальная ги-

пертензия (АГ), которая в возрасте старше 65 лет встречается как минимум у 50% населения, и с возрастом ее частота продолжает расти [2–4]. Наличие АГ оказывает существенное влияние на состояние здоровья, а также на качество и продолжительность жизни пожилых пациентов. Необходимо подчеркнуть, что при этом заболеваемость и смертность возрастают параллельно повышению цифр диастолического артериального давления (ДАД) и особенно систолического АД (САД).

Как правило, повышение САД наблюдается по меньшей мере до 80-летнего возраста, а ДАД – только до 50 лет. После этого оно либо остается на одном и том же уровне, либо незначительно понижается [2–4]. Эти тенденции в изменении САД и ДАД выявлялись как в одномоментных, так и в проспективных исследованиях и объясняют повышение пульсового давления и рост распространенности изолированной систолической АГ (ИСАГ) с возрастом [5–7]. Такая динамика АД в первую

очередь связана с типичными возрастными изменениями в сердечно-сосудистой системе: снижением эластичности аорты и крупных артерий [8]. Этот процесс обусловлен потерей эластичности волокон стенки артерий вследствие увеличения отложения коллагена, эластина, гликозаминогликанов и кальция.

Из-за высокой распространенности АГ среди лиц пожилого и престарелого возраста это заболевание долго рассматривалось как некое доброкачественное возрастное изменение, активное лечение которого могло ухудшить самочувствие из-за чрезмерного снижения АД. Также опасались большего, чем в молодом возрасте, числа побочных эффектов лекарственной терапии [1]. Однако к началу 90-х годов было показано, что регулярная длительная антигипертензивная терапия достоверно снижает риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений АГ – мозгового инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности. Метаанализ рандомизированных клинических исследований (Syst-Eur, Syst-China, SHEP, STOP-Hypertension, STONE и более ранние – MRC, EWPHE), включавших более 12 тыс. пожилых больных, показал, что активное снижение АД сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности на 23%, случаев ИБС на 19%, случаев сердечной недостаточности на 48%, частоты инсультов на 34% [2].

Таким образом, в настоящее время имеются веские доказательства в пользу целесообразности регулярного медикаментозного лечения АГ у пожилых больных до 80-летнего возраста, основанные на результатах многочисленных контролируемых клинических исследований. Об эффективности антигипертензивного лечения у пациентов старше 80 лет до сих пор нет единого общепризнанного мнения.

В нескольких исследованиях выявлено повышение летальности очень пожилых лиц с более низким исходным давлением. Эти данные ставят врача перед дилеммой: лечить или не лечить неосложненную АГ у очень пожилых лиц. По данным исследования EWPHE, сердечно-сосудистая летальность при активном лечении у лиц старше 80 лет снизилась в меньшей степени по сравнению с более молодыми пациентами, однако число этих больных было сравнительно невелико. Та же закономерность обнаружена и в исследовании STOP (снижение эффекта гипотензивной терапии отмечено в возрасте после 73 лет). Противоположный результат получен в исследовании SHEP.

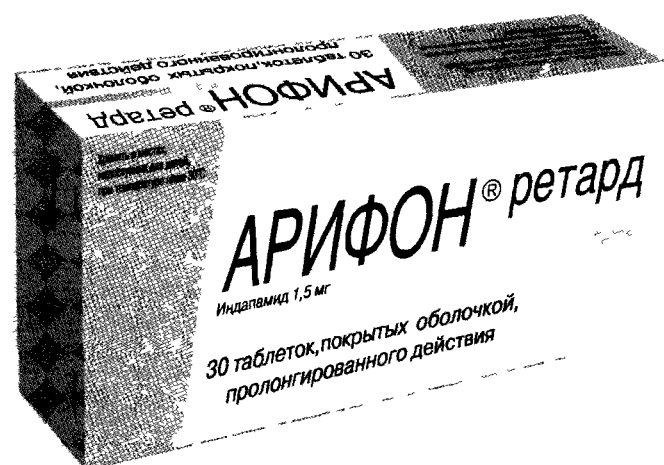
Метаанализ исследований SHEP, STOP-Hypertension, Coore and Warrender, EWPHE, CASTEL, Syst-Eur, в который были включены 1670 больных старше 80 лет, продемонстрировал, что у этой категории больных антигипертензивная терапия привела к снижению частоты инсульта на 34%, сердечно-сосудистых осложнений на 22%, сердечной недостаточности на 39%, однако не было достигнуто существенного снижения сердечно-сосудистой смертности.

Результаты этих исследований не дают однозначных ответов, потому что все предыдущие исследования включали небольшое число престарелых пациентов. Так, общее число участников старше 80 лет во всех плацебо-контролируемых исследованиях и публикациях составило менее 2000, что не является репрезентативным в популяции. J. Kostis приводит данные, что во всех этих исследованиях антигипертензивная терапия достоверно снижала частоту инсультов, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых событий, однако общая смертность в этой группе больных возрастала (например, по данным SHEP, на 6%). По данным других двойных слепых исследований, было зафиксировано повышение смертности на 14%. Эти противоречивые данные были выявлены только в группе престарелых, так как в группе пожилых снижение фатальных и нефатальных событий сопровождалось снижением общей смертности. Причины таких различий остаются неясными. Предполагается, что высокий риск смертности от злокачественных новообразований и других заболеваний, характерных для пожилых и престарелых, превалирует над риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

АРИФОН® РЕТАРД 15_{мг}

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

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



15_{мг} - 1 таблетка в день



[3]. Другой гипотезой может быть предположение о том, что у престарелых пациентов для обеспечения нормальной перфузии жизненно важных органов требуется более высокий уровень АД. "Противники" лечения АД у лиц старше 80 лет приводят данные о выраженных нежелательных эффектах лечения в этой группе пациентов: падения, переломы, ортостатическая гипотензия, снижение перфузии головного мозга, снижение когнитивных функций [1].

С другой стороны, исследование SCOPE, включившее пациентов до 89 лет, показало, что пациенты из группы с более низким уровнем АД имели меньше нефатальных инсультов. В пилотном двойном плацебо-контролируемом исследовании HUYET, оценивавшим эффективность лечения АД у пациентов старше 80 лет, повышение АД ассоциировалось со значительным увеличением частоты инсультов при незначительном увеличении общей смертности.

В связи с выявленными противоречиями в настоящее время проводится двойное слепое плацебо-контролируемое исследование HUYET с целью оценить эффект антигипертензивной терапии индапамидом SR 1,5 мг/сут (с возможным добавлением ингибитора АПФ периндоприла 2–4 мг) или плацебо на развитие инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений у 2100 больных АД в возрасте 80 лет и старше. Предполагаемая продолжительность исследования – 5 лет [9]. Результаты этого исследования ожидаются не ранее чем через 2 года.

Представляется своевременным и важным сравнить клиническую эффективность, переносимость и влияние арифона ретард на суррогатные конечные точки у пациентов в возрасте от 60 до 79 лет и старше 80 лет.

В этой связи было проведено исследование, целью которого явилась сравнительная оценка клинической эффективности, переносимости и влияние на суточный профиль АД, уровень K^+ и на такие показатели, характеризующие эффективность антигипертензивных препаратов, как показатель остаточного действия (индекс Т/Р), величину пульсового АД, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и скорость распространения пульсовой волны (СПВ). Оценивали влияние на указанные показатели 6-месячной терапии препаратом "Арифон ретард" ("Сервье", Франция) у пожилых (в возрасте от 60 до 79 лет) и очень пожилых (старше 80 лет; по отечественной терминологии "престарелые") больных с ИСАГ.

Материал и методы

В исследование были включены 15 больных с ИСАГ в возрасте от 60 до 79 лет (6 мужчин и 9 женщин, средний возраст 68,7±6,7 года) и 15 больных с ИСАГ в возрасте

старше 80 лет (6 мужчин и 9 женщин, средний возраст 82,3±5,9 года). Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. У них изучалось изменение суточного профиля АД, ГЛЖ, СПВ и электролитов в открытом исследовании, в параллельных группах при 12-месячной монотерапии арифоном ретард ("Сервье", Франция) в суточной дозе 1,5 мг/сут. По данным анамнеза и клинко-инструментальных исследований, у всех пациентов исключался симптоматический характер АД. В течение 5–7 дней до начала исследования больным отменяли антигипертензивные средства – контрольный период. В конце этого периода, а также через 24 нед терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД) по общепринятой методике [10] портативными аппаратами "SpaceLabs 90207" (США). Анализ основных показателей СМАД осуществляли с учетом имеющихся рекомендаций [10]. Скорость утреннего подъема (СУП) АД рассчитывали по отношению ВУП ко времени повышения АД [10]. Кроме того, рассчитывался коэффициент Trough-to-peak (Т/Р). Этот параметр позволяет лучше характеризовать терапевтический профиль антигипертензивных средств, дает информацию о снижающем АД действии препарата. Для этого сравнивали 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough – остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak – пиковое действие). Показатель Т/Р, близкий к 100% при однократном приеме препарата в сутки, указывает на равномерное снижение АД в течение 24 ч. У больных, включенных в исследование, было исключено ситуационное повышение АД и "кабинетная" АД, по данным СМАД.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на приборе ALOKA по стандартной методике. При М-модальном режиме ЭхоКГ определяли конечнo-диастолический (КДР) и конечнo-систолический (КСР) размеры левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). Для расчета конечного диастолического (КДО) и конечного систолического (КСО) объемов левого желудочка использовали метод Teichholz, высчитали фракцию выброса (ФВ) левого желудочка. Индекс относительной толщины стенок (ИОТ) левого желудочка определяли по формуле: $ИОТ = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$. Расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) проводили по формуле R.Devereux [11]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D.Dobios. В качестве верхней границы ИММЛЖ использовали значения, полученные De Simone: 104 г/см² для женщин и 117 г/см² для мужчин.

СПВ измеряли с помощью автоматического прибора "COLSON" [12, 13], оценивали СПВ на каротидно-радиальном (КР) сегменте и каротидно-фemorальном (КФ) сегменте. Для определения СПВ одновременно производили запись сфигмограмм с сонной, лучевой и бедренной артерий.

Лабораторное исследование включало определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) на проточном спектрофотометре StatFax (США). Также оценивали уровни мочевой кислоты и глюкозы крови натощак.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Больные АД старше 60 лет	Больные АД старше 80 лет
Возраст, лет	68,7±6,7	82,3±5,9
Мужчины/женщины	6/9	6/9
ИМТ, кг/м ²	26,1±3,1	26,2±3,7
Давность АД, лет	15,8±4,2	19,1±5,2
Исходное САД, мм рт. ст. (аускультативный метод)	166,1±5,2	171,2±6,1
Исходное ДАД, мм рт. ст. (аускультативный метод)	82,3±4,4	78,1±5,1
ИМТ – индекс массы тела		

Таблица 2. Динамика показателей СМАД при лечении арифоном ретард у больных АД старше 60 лет и старше 80 лет

Показатель	Старше 60 лет (исходно/лечение)	Старше 80 лет (исходно/лечение)
САДсут, мм рт. ст.	156,9±14,9/135,8±6,9	151,3±15,1/140,5±8,2
ДАДсут, мм рт. ст.	84,3±11,9/82,1±5,5	80,8±8,1/76,5±5,6
Пульсовое АДсут, мм рт. ст.	72,6±2,7/48,4±3,8	73,2±2,8/49,0±3,8
Индекс Т/Р, %	87,8±6,9	72,1±5,7
СУП САД, мм рт. ст./ч	25,2±4,3/13,1±3,6	23,5±4,2/14,0±3,8
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	9,4±2,2/7,0±1,8	9,5±2,1/6,2±1,9

Анализ результатов проводили с помощью встроенного пакета Microsoft Excel и BMDP. Достоверность различий сравниваемых исходных показателей, а также их изменений во время терапии оригинальным и генерическими препаратами оценивали с применением парного критерия Стьюдента (t). Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты исследования представлены в табл. 2–5. Анализ представленных данных свидетельствует о том, что вне зависимости от возрастной группы арифон ретард эффективно снижает САД – в возрасте от 60 до 79 лет на 13,5%, а в возрасте старше 80 лет на 7,1% ($p < 0,05$). При этом снижение пульсового АД составило 26 и 9,3% соответственно ($p < 0,05$). Величина индекса Т/Р была несколько лучше в группе пациентов с ИСАГ в возрасте до 80 лет, в то время как степень снижения скорости утреннего подъема САД была практически одинаковой и составила 48 и 40,4% ($p < 0,05$).

При терапии арифоном ретард в обеих возрастных группах отмечена незначительная тенденция к увеличению ФВ. Однако при этом было выявлено уменьшение толщины миокарда ЗСЛЖ у лиц до 80 лет на 9,5%, а у лиц старше 80 лет на 5,8% ($p < 0,05$).

Уменьшение КФ СПВ наблюдали в обеих возрастных группах ($p < 0,05$). Снижение КР СПВ в обеих группах было недостоверным. Анализ влияния арифона ретард на липидный спектр крови, уровни калия, мочевой кислоты и глюкозы выявил, что при его применении наблюдаются их ухудшение в обеих возрастных группах.

Лечение арифоном ретард в целом хорошо переносилось пожилыми больными с ИСАГ обеих возрастных групп. Ни у одного больного не было отмечено существенных побочных эффектов, потребовавших его прекращения.

Обсуждение результатов

В последние годы преимущества арифона ретард, относящегося к тиазидоподобным диуретикам, по сравнению с обычными тиазидными диуретиками стали особенно очевидными. Исследование LIVE [14] показало способность арифона ретард существенно снижать ГЛЖ. Исследование NESTOR [15] продемонстрировало наличие у препарата не только мощного антипротеину-

ритического эффекта у больных с сахарным диабетом типа 2, но и доказало возможность безопасного применения этого диуретика при данной патологии. Недавно закончившееся исследование X-CELLENT [16] выявило более благоприятное влияние арифона ретард на величину пульсового АД по сравнению с амлодипином и кандесартаном.

Поэтому арифон ретард стал рассматриваться как диуретик, близкий к “идеальному” (выраженный антигипертензивный эффект, мощная органопротекция в сочетании с низким риском электролитных и метаболических нарушений), что делает его препаратом выбора при лечении ИСАГ у больных пожилого возраста.

Хорошо известно, что недостаточное снижение АД во время сна и его существенное повышение в утренние часы большинством исследователей рассматривается в качестве независимого фактора риска развития ГЛЖ и инсульта, а также тесно коррелирует с ранним маркером поражения почек – микроальбуминурией [17]. Высокое пульсовое АД и СПВ считаются важными и независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ИСАГ. Настоящее исследование показало, что арифон ретард вне зависимости от возраста существенно снижает пульсовое АД и СУП САД при хороших значениях показателя Т/Р.

Арифон ретард оказывает выраженное гипотензивное действие как у лиц в возрасте от 60 до 79 лет, так и больных старше 80 лет. В обеих возрастных группах он оказывает благоприятное влияние на суррогатные точки – ГЛЖ и СПВ. Однако в более молодой возрастной группе положительная динамика всех указанных показателей носила более выраженный характер, что, по-видимому, связано с меньшими “возрастными” изменениями со стороны сердца и сосудов. Поэтому можно сделать вывод о том, что, с одной стороны, арифон ретард эффективен при ИСАГ вне зависимости от возраста, а с другой – больные старше 80 лет должны принимать препарат более длительно для достижения аналогичного терапевтического эффекта.

Выводы

1. Арифон ретард эффективно и безопасно снижает АД у лиц с ИСАГ как в возрасте от 60 до 79 лет, так и старше 80 лет.

2. Арифон ретард оказывает положительное влияние на пульсовое АД, ГЛЖ и СПВ у больных пожилого и очень пожилого возраста с ИСАГ.

3. Вне зависимости от возрастной группы арифон ретард остается метаболически нейтральным антигипертензивным препаратом, не вызывающим гипокалиемию у лиц в возрасте как от 60 до 79 лет, так и старше 80 лет.

Литература

1. Комисаренко ИА. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых. Этиология и патогенез, особенности диагностики и лечения. ОММлюкова, ЛБЛазебник. Клини. геронтол. 2001; 1–2: 36–41.

Таблица 3. Динамика ФВ и толщины миокарда ЗСЛЖ при лечении арифоном ретард у больных АГ старше 60 лет и старше 80 лет

Параметр	Старше 60 лет (исходно/лечение)	Старше 80 лет (исходно/лечение)
ФВ, %	66,8±5,1/68,2±4,6	65,9±5,4/66,8±4,5
ЗСЛЖ, мм	10,6±0,4/9,6±0,3	10,5±0,4/9,9±0,3

Таблица 4. Динамика биохимических показателей крови при лечении арифоном ретард у больных АГ старше 60 лет и старше 80 лет

Показатель	Старше 60 лет (исходно/лечение)	Старше 80 лет (исходно/лечение)
ОХС, ммоль/л	6,6±0,5/6,4±0,4	6,3±0,5/6,3±0,4
ТГ, ммоль/л	1,3±0,4/1,0±0,3	1,2±0,3/1,1±0,3
Креатинин, ммоль/л	109,9±7,1/93,1±6,1	99,0±7,2/97,3±6,9
Мочевая кислота, ммоль/л	313,1±21,2/314,3±21,7	306,2±22,5/330,1±24,8
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,6±0,4/4,2±0,3	4,9±0,3/4,3±0,3
Калий, ммоль/л	4,3±0,3/4,3±0,3	4,2±0,2/4,1±0,2

Таблица 5. Динамика СПВ при лечении арифоном ретард у больных АГ старше 60 лет и старше 80 лет

Показатель	Старше 60 лет (исходно/лечение)	Старше 80 лет (исходно/лечение)
СПВ КФ, м/с	12,2±0,9/8,9±0,6	13,5±0,9/12,4±0,8
СПВ КР, м/с	9,6±0,5/9,1±0,5	9,8±0,7/9,4±0,6

- 2 Bulpitt C Hypertension in the Elderly C.Rapkinar, N.Beckett Clinician's manual London, 1999
- 3 Bulpitt C, Fletcher A, Amery A et al The Hypertension in the very Elderly Trial (HYVET) Rational, methodology and comparison with previous trials Drugs Aging 1994, 5 171-83
- 4 Fletcher AC, Bulpitt et al Epidemiology of Hypertension in the elderly Hypertens 1994, 12 (Suppl 6) 2
- 5 Карпов Ю.А. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных Рус мед журн 2003, 11 (19) 1072-6
- 6 Кобалава ЖД Систолическое давление – ключевой показатель диагностики, контроля и прогнозирования риска артериальной гипертензии Клин фармак и тер 2000, 12-8
- 7 Моисеев В.С., Кобалава ЖД АРГУС Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп М ООО Медицинское информационное агентство, 2002, с 40-50
- 8 Мартынов АН, Остроумова ОД, Синицын ВЕ и др Растяжимость аорты при артериальной гипертензии Кардиология 2001, 2 59-65
- 9 Guez D, Mallion J, Degaute J et al Treatment of hypertension with indapamide 1.5 mg sustained – release form – synthesis of results Arch Mal Coeur Vaiss 1996, 89 17-25

- 10 Кобалава ЖД, Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение М, 1999
- 11 Devereux RB, Reichek N Echocardiographic determination of left ventricular mass in man Circulation 1977, 55 613-8
- 12 Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Чалыби Т.А., Марченко И.В. Изменения скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии Южно-Рос мед журн 2002, 3 39-42
- 13 Петров В.И., Недогода С.В., Лопатин Ю.М. Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов в Волгоградской области Клин фармак и тер 2002, 1 62-5
- 14 Gosse P, Sheridan DJ, Zarnad F et al Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg the LIVE study J Hypertens 2000, 18 1465-75
- 15 Marre M, Fernandez M, Piag J Indapamide SR is efficient as enalapril in reducing microalbuminuria in type 2 diabetic hypertensive patients J Hypertens 2002, 20 (suppl 4) S163
- 16 London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients Am J Hypertens 2004, 17 183A
- 17 Schmieder RE, Veelken R, Gatzka ChD et al Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension J Hypertens 1995, 13 (3) 357-65

Роль амлодипина в лечении артериальной гипертензии

Т.М.Черных, М.В.Журавлева, Г.Н.Алеева

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, ММА им. И.М.Сеченова

Сердечно-сосудистые заболевания сегодня – актуальная проблема мировой и национальной медицинской практики. Ведущее место среди данной патологии принадлежит артериальной гипертензии (АГ). По данным эпидемиологических исследований, среди населения планеты АГ страдают от 450 до 900 млн человек и более 3 млн ежегодно умирают от осложнений АГ, что выводит данную патологию за рамки чисто кардио-

логической проблемы, придавая ей многодисциплинарный характер. По данным статистики, в России АГ страдают более 40 млн пациентов, повышенный уровень артериального давления (АД) имеют более 39% мужчин и 41% женщин. Однако, как показывают результаты эпидемиологических исследований, среди пациентов с повышенным уровнем АД знают о наличии заболевания только 37% мужчин и 58% женщин. Лечатся лишь 21% муж-

ФАРМА

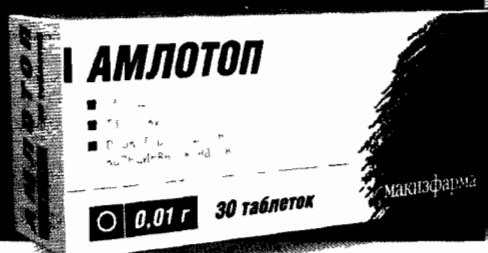
GMP

ISO 9001

Доступная роскошь
быть здоровым

Амлодипин
АМЛОТОП
антагонист кальция
III поколения

- Удобство применения — 1 таблетка в сутки
- Обеспечивает эффективный контроль АД в течение суток
- Целевой уровень АД достигается при приеме 5 мг препарата 1 раз в сутки
- Препарат выбора для лечения АГ у пациентов с бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких
- Не требует коррекции дозы у пожилых пациентов и больных СД
- Препарат выбора при лечении АГ, особенно у пациентов с ИБС
- Уникальное соотношение цена/качество



Препарат входит в федеральную программу дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО)

чин и 45% женщин. А эффективно лечатся только 5% мужчин и 17% женщин (С.А.Шальнова, 2001).

Таким образом, АГ сегодня остается важнейшей проблемой человечества, тем более что повышение АД всего лишь на 10 мм рт. ст., как показало Фремингемское исследование, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 30%.

Поэтому основная цель лечения больного АГ – это снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Наряду с достижением целевых уровней АД главной задачей врача сегодня является воздействие на все факторы риска и лечение сопутствующей патологии (см. таблицу) [1].

В основе медикаментозной терапии АГ лежит оптимальная комбинация препаратов, патогенетически воздействующих на наибольший диапазон критериев стратификации риска, эффективных и безопасных, в том числе в плане лекарственного взаимодействия. Среди препаратов базисного ряда особое место принадлежит антагонистам кальция (АК) и в первую очередь – амлодипину. В основе действия антагонистов кальция лежит блокада медленных кальциевых каналов L-типа в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки с последующим расслаблением гладких мышц и снижением периферического сопротивления. Выделяют 3 группы АК: бензодиазепины, фенилалкиламины, дигидропиридины. Амлодипин относится к дигидропиридиновому III поколения. В отличие от предшественников амлодипин имеет большую продолжительность действия и селективность в отношении коронарных и мозговых сосудов, практически лишен инотропного эффекта и влияния на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, что определяет его явные преимущества для клинической практики.

Сегодня амлодипин – самый популярный в мире и наиболее изученный с позиций доказательной медицины антигипертензивный препарат, который ежегодно получают более 70 млн больных.

В крупнейшем проспективном контролируемом рандомизированном исследовании ALLHAT [2] у 42 418 больных в течение 6 лет изучена вероятность возникновения

осложнений АГ на фоне АК, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и α -адреноблокаторов. По данным ALLHAT, амлодипин наиболее эффективно снижал риск общей смертности, частоту возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, мозгового инсульта. По эффективности и безопасности в плане развития терминального поражения почек, злокачественных опухолей и желудочно-кишечных кровотечений амлодипин не уступал тиазидовым диуретикам.

По данным многонационального проспективного двойного слепого рандомизированного исследования VALUE [3], включавшего 15 313 пациентов, эффективность амлодипина сопоставима с ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (валсартан). Однако в группе амлодипина риск развития инфаркта миокарда был на 19% ниже.

В исследовании TOMHS у 902 больных мягкой АГ амлодипин по эффективности не уступал β -блокаторам, диуретикам, ингибиторам АПФ и α -адреноблокаторам и при этом обладал кардиопротективной способностью. Установлено, что степень уменьшения гипертрофии левого желудочка на фоне амлодипина сопоставима с таковой на фоне β -блокаторов, ингибиторов АПФ и α -адреноблокаторов.

Экспериментальные исследования показали, что уменьшение гипертрофии миокарда на фоне амлодипина обусловлено ингибированием фосфорилизации рецепторов эпидермального ростового фактора [4].

По данным параллельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, завершенного в Венесуэле (R.Hernandez-Hernandez и соавт., 1999), амлодипин более эффективен в лечении АГ, чем эналаприл. Целевого уровня АД при мягкой и умеренной АГ достигают 75% больных при приеме амлодипина в дозе 7 мг и только половина больных при приеме 30 мг эналаприла. Чрезвычайно важно, что в отличие от эналаприла амлодипин достоверно снижает агрегацию тромбоцитов.

Антиишемические свойства амлодипина подтверждены в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании CAPE у 315 больных стабильной стенокардии с напряжением [5]. Амлодипин достоверно снижал частоту

Критерии стратификации риска

Факторы риска	ПОМ	АКС
Основные мужчины >55 лет женщины >65 лет курение дислипидемия: ОХС >6,5 ммоль/л (250 мг/дл) или ХС ЛПНП >4,0 ммоль/л (155 мг/дл) или ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и <1,2 ммоль/л (48 мг/дл) для женщин семейный анамнез ранних ССЗ (у женщин <65 лет, у мужчин <55 лет) АО (ОТ >102 см для мужчин или >88 см для женщин) СРБ >1 мг/дл Дополнительные, негативно влияющие на прогноз больного с АГ НТГ НФА Повышение фибриногена	Гипертрофия левого желудочка ЭКГ: признак Соколова-Лайона >38 мм; Корнелльское произведение >2440 мм × мс, ЭхоКГ. ИММЛЖ ≥ 125 г/м ² для мужчин и ≥ 110 г/м ² для женщин УЗ-признаки утолщения стенки артерии (толщина слоя интима-медиа сонной артерии ≥ 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов Повышение суточного креатинина 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин или 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин МАУ 30–300 мг/сут; отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 22 мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и ≥ 31 мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин	ЦВБ ишемический МИ геморрагический МИ ТИА Заболевания сердца ИМ стенокардия коронарная реваскуляризация ХСН Поражение почек диабетическая нефропатия ПН (суточный креатинин >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин или >124,0 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин) протеинурия (>300 мг/сут) Заболевания периферических артерий расслаивающаяся аневризма аорты симптомное поражение периферических артерий (перемежающаяся хромота) Гипертоническая ретинопатия кровоизлияния или экссудаты отек соска зрительного нерва

Сахарный диабет

Уровень глюкозы крови натощак >7 ммоль/л (126 мг/дл)

После еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы >11 ммоль/л (198 мг/дл)

Примечание. ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АО – абдоминальное ожирение; ОТ – окружность талии; СРБ – С-реактивный белок; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, МАУ – микроальбуминурия; МИ – мозговой инсульт, ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ПН – почечная недостаточность.

ту эпизодов депрессии сегмента ST, приступов стенокардии и потребление нитроглицерина. Антиишемический эффект амлодипина, как показано в исследовании CAPE II, достоверно возрастает в комбинации с атенололом [6].

О безопасности амлодипина у больных с тяжелой сердечной недостаточностью свидетельствует двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PRAISE у 1153 больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (фракция выброса менее 30%) на фоне амлодипина не зарегистрированы рост риска смерти и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений [7].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о положительном влиянии амлодипина на почечную гемодинамику [8]. Поскольку кальциевые каналы преобладают на приносящих артериолах, амлодипин предотвращает их вазоконстрикцию, индуцированную эндотелином и ангиотензином II, и не оказывает влияния на выносящие артериолы. Он также препятствует реабсорбции натрия. В среднем амлодипин увеличивает скорость клубочковой фильтрации на 13%, почечный кровоток на 19% и снижает сопротивляемость сосудов почек на 25% через 6 нед терапии [9].

В исследовании AASK у 1094 афро-американцев с АГ, осложненной хронической почечной недостаточностью, показано нефропротективное действие амлодипина, которое, однако, уступало ингибиторам АПФ, но превосходило по эффективности метопролол. Вероятно, сосудорасширяющее действие амлодипина на приносящие артериолы менее эффективно снижает внутриклубочковое давление и предотвращает развитие "гипертензивного гломерулосклероза", чем вазодилатация выносящих артериол ингибиторами АПФ. Вместе с тем преимущества ингибитора АПФ были зарегистрированы лишь у пациентов с протеинурией, превышающей 220 мг/г креатинина [10].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об антиатеросклеротическом эффекте. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT у 825 больных с ангиографическими признаками стенозирующего атеросклероза изучали влияние амлодипина в дозе 10 мг в сутки в течение 3 лет на прогрессирование атеросклероза. Показано, что амлодипин достоверно уменьшает толщину интимы сонных артерий, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии (на 33%) и необходимость реваскуляризации на 43% [11]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAPARES у 585 больных, перенесших ангиопластику коронарной артерии, амлодипин в дозе 10 мг в сутки назначали за 2 нед до и на протяжении 4 мес после вмешательства. Хотя терапия амлодипином не влияла на развитие рестеноза после ангиопластики коронарных артерий, однако на 35% снизила суммарный риск неблагоприятных исходов, включая смерть, ИМ, аортокоронарное шунтирование или ангиопластику [12], что перекликается с данными PREVENT.

В рамках сравнительного рандомизированного исследования CAMELOT с помощью внутрисосудистой эхографии изучено влияние амлодипина на прогрессирование коронарного атеросклероза у больных коронарной патологией (ангиографически документированный стеноз более 20%) в отсутствие АГ [13]. Риск сердечной заболеваемости и летальности на фоне амлодипина был ниже (16,6%), чем в группах эналаприла (20,2%) и плацебо (23,1%). При этом в отличие от плацебо и эналаприла на фоне амлодипина отмечена достоверная тенденция к снижению прогрессирования атеросклероза.

Достоверное уменьшение толщины интимы сонных артерий у пожилых больных АГ на фоне приема 5–10 мг амлодипина в течение 2 лет, сопоставимое с эффектом 10–20 мг лизиноприла, отмечено в двойном слепом

рандомизированном исследовании ELVERA у 166 пациентов [14].

Представленные данные и результаты других многочисленных исследований свидетельствуют о многонаправленности действия амлодипина. Наряду с адекватным и долговременным контролем АД препарат метаболически нейтрален [15], имеет положительный липидный спектр [3], угнетает атерогенез, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток артерий в сторону эндотелия [16], замедляет синтез коллагена [17], в эксперименте оказывает антиоксидантное и цитопротективное действие [18], оказывает кардиопротективное [19] и ренопротективное действие [8, 18].

Амлодипин имеет длительный период полувыведения (более 36 ч) и биодоступность более 64%. В связи с медленной абсорбцией пик концентрации в плазме крови достигается спустя 6–12 ч, а постоянная концентрация – на 7–8-й день лечения.

По данным открытого проспективного исследования ACCT, у 1084 больных АГ монотерапия амлодипином в дозе 5–10 мг в сутки в течение 4 нед приводила к снижению систолического АД в среднем на 16 мм рт.ст., а диастолического – на 12 мм рт.ст. и была эффективна у 86% больных.

В исследовании ALLHAT на протяжении 6 лет непрерывной терапии амлодипин сохранял гипотензивный эффект [2].

По данным Российских рекомендаций (второго пересмотра), наиболее эффективными являются комбинации амлодипина с β-адреноблокаторами и блокаторами рецепторов к ангиотензину II [1]. Основными показаниями для амлодипина являются изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых, стенокардия, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз сонных артерий, АГ у беременных [1].

С позиций фармакоэкономики актуальным является использование в клинической практике качественных генериков. Одним из хорошо изученных в настоящее время является амлодипин – амлотоп ("МАКИЗ-ФАРМА"). Наш собственный положительный опыт свидетельствует об эффективности и безопасности использования данного препарата в лечении больных АГ.

Литература

- 1 Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М, 2004.
- 2 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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: 2981–97.
- 3 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. Lancet 2004; 363 (9426): 2022–3.
- 4 Liao Y, Asakura Y, Takashima S et al. Amlodipine ameliorates myocardial hypertrophy by inhibiting EGFR phosphorylation. Biochem Biophys Res Commun 2005; 327 (4): 1083–7.
- 5 Deanfield J, Detry J, Liechten P et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE Trial). J Am Coll Cardiol 1994; 24 (6): 1460–7.
- 6 Deanfield JE, Detry JM, Sellier P et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II trial. J Am Coll Cardiol 2002; 40 (5): 917–25.
- 7 Packer M, O'Connor C, Ghali J et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure: Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med 1996; 335 (15): 1107–14.
- 8 Epstein M. Calcium antagonists in the management of hypertension. In: Epstein M, editor. Calcium antagonists in clinical medicine. 3rd edition. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2002; p. 293–313.
- 9 Hayashi K, Ozawa Y, Saruta T, Epstein M. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists. In: Epstein M, editor. Calcium antagonists in clinical medicine. 3rd edition. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2002; p. 559–78.
- 10 Lea J, Green T, Hebert L et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. Arch Intern Med 2005; 165 (8): 947–53.
- 11 Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation 2000; 102: 1503–10.
- 12 Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the

- Coronary Angioplasty: Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (3): 592–9.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Libbi P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–25.
14. Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Effects of amlodipin and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22 (7): 1309–16.
15. Seccia TM, Vulpis V, Ricci S et al. Antihypertensive and metabolic effect of amlodipine in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 1995; 9 (1): 16–21.
16. Ziesche R, Petkov V, Lambers C et al. The calcium channel blocker

- amlodipin experts its anti-proliferative action via p 21 (Walf/cip1) gene activation. *FASEB J* 2004; 18 (13): 1516–23.
17. Kahn MB, Boesze-Battaglia K, Stepp DW et al. Influence of serum cholesterol on atherogenesis and intimal hyperplasia after angioplasty: inhibition by amlodipine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (2): H 591–600.
18. Ganafa AA, Walton M, Eatman D et al. Amlodipin attenuates oxidative stress-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17 (9): 743–8.
19. Picca M, Bisceglia J, Zocca et al. Effects of enalapril and amlodipine on left ventricular hypertrophy and function in essential hypertension. *Clin Drug Invest* 1997; 13 (Suppl. 1): 29–35.
20. Kloner R, Sowers J, DiBona G et al. Sex- and age- related antihypertensive effects amlodipine/ The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 77 (9): 713–22.

Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка

А.О.Конради

НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург

Введение

В последнее время рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) в качестве одного из существенных параметров, принимаемых во внимание при назначении терапии, выделяют гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [1, 2]. Это связано со следующими факторами. Во-первых, четко доказана связь между наличием ГЛЖ и увеличением сердечно-сосудистого риска. Во-вторых, показано, что уменьшение выраженности ГЛЖ приводит к целому ряду благоприятных последствий, результатом чего является улучшение прогноза пациентов. Наконец, установлено, что некоторые классы антигипертензивных препаратов могут способствовать регрессу ГЛЖ в большей степени, чем другие. Все это позволило рассматривать данное состояние как показание к назначению специфической терапии.

ГЛЖ, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность

Связь между ГЛЖ и высокой смертностью была продемонстрирована еще на заре использования ЭКГ-диагностики [3]. Однако в то время эти данные не были восприняты должным образом, так как не имели достаточной статистической убедительности. В дальнейшем крупные эпидемиологические исследования показали, что общая и сердечно-сосудистая смертность нарастают по мере увеличения выраженности ГЛЖ как по данным ЭКГ, так и ЭхоКГ [4–6].

У лиц с признаками ГЛЖ общая смертность в 4 раза выше, а смертность от сердечно-сосудистых причин в 7–9 раз выше по сравнению с лицами без признаков ГЛЖ. У мужчин в возрасте до 65 лет ГЛЖ увеличивает риск смерти в 7 раз по сравнению с общей популяцией. Среди лиц без клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ на ЭКГ, 33% мужчин и 21% женщин умирают в течение 5 лет. Влияние ГЛЖ на прогноз более значимо в молодом возрасте и при отсутствии других факторов риска, но оно остается существенным и независимым от уровня АД у пожилых пациентов. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что ГЛЖ является более сильным предиктором плохого прогноза, чем другие известные факторы риска. В то же время вопрос о механизме, благодаря которому ГЛЖ столь существенно увеличивает смертность, остается не вполне разрешенным. Среди наиболее очевидных причин на первый план выступает увеличение числа инфарктов миокарда (ИМ), инсультов и внезапной смерти. Интересным является факт, что у женщин с ГЛЖ этот фактор риска является

более значимым, чем у мужчин в отношении увеличения сердечно-сосудистой смертности [7].

Недавно было опубликовано еще одно крупное эпидемиологическое проспективное исследование в отношении распространенности и прогностического значения ремоделирования миокарда, проведенное в Италии. 1925 пациентов подверглись 4-летнему наблюдению, в течение которого развился 181 случай серьезных сердечно-сосудистых событий и было установлено, что риск таковых возрастает параллельно нарастанию массы ЛЖ даже при значениях последнего ниже обычно используемых пороговых значений [8].

ГЛЖ и риск ИБС

ГЛЖ, в том числе определяемая по данным ЭхоКГ, является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ. Так, во Фремингемском исследовании у пациентов с ГЛЖ в возрасте 59–90 лет из 388 мужчин и 682 женщин за 4 года ИБС развилась у 86 [9]. У пациентов с ГЛЖ риск ИМ в 4 раза выше, чем у больных с сопоставимым уровнем АД. Более того, у пациентов с ГЛЖ ИМ протекают тяжелее и характеризуются большим количеством осложнений, в том числе нарушений ритма.

ГЛЖ является фактором, ухудшающим прогноз, независимо от наличия у больного ИБС [10]. Столь значимая связь между наличием ГЛЖ и риском ишемических событий объясняется прежде всего снижением на фоне ГЛЖ коронарного резерва, сопутствующей эндотелиальной дисфункцией, относительной ишемией гипертрофированного миокарда при недостаточном его кровоснабжении и микроангиопатии коронарных сосудов.

ГЛЖ и риск инсульта

При наличии ГЛЖ на ЭКГ риск инсульта увеличивается в 6–12 раз. ЭхоКГ ГЛЖ также ведет к увеличению риска инсульта. В отличие от осложнений со стороны самого сердца причина столь тесной связи между ГЛЖ и инсультом остается не вполне ясной, особенно с учетом того, что влияние ГЛЖ на риск инсульта не зависит от уровня АД и возраста пациентов. Не исключается, что данные взаимоотношения могут быть обусловлены сопутствующими изменениями в системе мозговых сосудов, поскольку между ГЛЖ и поражением крупных сосудов при гипертонической болезни (ГБ) имеется неразрывная связь. В Японии К.Кohara и соавт. [11] предприняли исследования по изучению взаимосвязи ГЛЖ у больных ГБ и асимптомного поражения мозговых сосудов по данным ЯМР-томографии и выявили, что концен-

трическая ГЛЖ является предиктором наличия у пациента доклинического поражения ЦНС

ГЛЖ и сердечная недостаточность

ГЛЖ сегодня рассматривается как основное звено в развитии сердечной недостаточности в цепи сердечно-сосудистого континуума. Ее признаки на ЭКГ сопровождаются увеличением частоты развития синдрома ХСН в 14 раз [5]. При этом такие осложнения АГ, как ИМ и инсульт, успешно предотвращаются на фоне адекватного контроля АД, а профилактика сердечной недостаточности требует более пристального внимания к собственно поражению сердца.

ГЛЖ, желудочковые нарушения ритма и внезапная смерть

Фремингемским исследованием продемонстрировано, что ГЛЖ является важным независимым фактором риска внезапной смерти как у мужчин (6-кратное увеличение риска), так и у женщин (3-кратное увеличение риска) [12]. Относительно недавно риск внезапной смерти был проанализирован для ЭхоКГ-диагностированной ГЛЖ. Среди 3661 участника Фремингемского исследования за 14 лет наблюдения было зарегистрировано 60 внезапных смертей, при этом влияние ГЛЖ как фактора риска было статистически значимым даже с учетом других факторов. Поскольку основной непосредственной причиной внезапной смерти являются желудочковые нарушения ритма (в 80% случаев), то интерес исследователей в данном аспекте был сосредоточен на частоте желудочковых аритмий у больных с ГЛЖ [13–15]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют в целом о большей частоте желудочковых аритмий у больных с ГЛЖ, чем без таковой (как ЭКГ, так и ЭхоКГ-ГЛЖ). Это справедливо и для желудочковой экстрасистолы (ЖЭ), и для более сложных нарушений ритма по типу парных экстрасистол, ранних ЖЭ и коротких пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ). Данные оригинальных исследований подтверждены и результатами Фремингемского исследования [12]. В то же время сегодня не доказана взаимосвязь ГЛЖ с более злокачественными нарушениями ритма, такими как устойчивая ЖТ.

Механизмы развития нарушений ритма при ГЛЖ окончательно не установлены, но они, очевидно, разнообразны и включают в себя как непосредственные изменения электрофизиологических свойств сердечной мышцы вследствие ее гипертрофии и фиброза, так и опосредованные причины, связанные со снижением коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункцией, активацией симпатической нервной системы (СНС) и других нейрогуморальных систем. Наконец, не исключается, что причиной увеличения желудочковых нарушений ритма может являться сама антигипертензивная терапия, так как при ГЛЖ увеличивается чувствительность миокарда к гипокалиемии [14], однако убедительные данные на этот счет в настоящее время отсутствуют.

Уменьшение выраженности ГЛЖ приводит к уменьшению количества желудочковых нарушений ритма. Причем этот эффект неспецифичен и не зависит от используемого препарата (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, β-блокаторы), что исключает прямой антиаритмический эффект лечения [13]. Исключение составляют лишь диуретики, которые могут увеличивать количество эктопических желудочковых комплексов.

ГЛЖ и другая сердечно-сосудистая патология

Фремингемское исследование продемонстрировало увеличение частоты фибрилляции предсердий (ФП) в 1,45 раза при увеличении индекса массы ЛЖ (ИМЛЖ) на каждые 40 г/м². ГЛЖ увеличивает риск ФП в 3–4 раза при одинаковом возрасте пациентов, и каждые 4 мм утолщения стенки ЛЖ приводят к увеличению ФП на 28% [16].

ГЛЖ ассоциирована также с риском развития атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Геометрия левого желудочка и ее прогностическое значение

По современным представлениям выделяют четыре варианта ремоделирования ЛЖ, характерных для больных с АГ: нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование [17]. Деление основано на величине ИМЛЖ и значениях относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ (по отношению к диаметру полости).

В Фремингемском исследовании был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии ЛЖ и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз по сравнению с эксцентрической, далее следуют больные с концентрическим ремоделированием, которые также имеют большее количество осложнений, чем больные с нормальной геометрией ЛЖ [18, 19]. Таким образом, определение ОТС, как и ИМЛЖ, также имеет значение в оценке прогноза.

Что касается механизмов, лежащих в основе влияния геометрии ЛЖ на прогноз, то известно, что геометрия ЛЖ является индикатором развития желудочковых нарушений ритма. Так, концентрическая гипертрофия и асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки сопряжены с риском желудочковых аритмий. По данным J. Ghali [10], при динамическом наблюдении в течение 9 лет за пациентами с ГЛЖ, имеющими и не имеющими сопутствующую ИБС, концентрическая гипертрофия сопровождалась более высоким риском смерти, чем эксцентрическая, хотя влияние на прогноз ОТС было не столь значительным, как ИМЛЖ.

В отделе АГ НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова проведено динамическое наблюдение и анализ исходов у 450 больных АГ. Срок наблюдения за пациентами составил от 3 до 8 лет (5±1 год). По данным экспоненциального регрессионного анализа, признаками, определяющими сроки достижения комбинированной конечной точки (смерть + инсульт + ИМ), оказались возраст пациентов ($p<0,001$) и толщина задней стенки ЛЖ ($p<0,01$). Концентрическая ГЛЖ сопровождалась существенным увеличением риска неблагоприятных исходов по сравнению с эксцентрической. Увеличение относительного риска составило 210% ($p<0,001$). Расхождение "кривых дожития" в этих группах отмечено также для ИМ ($p<0,01$).

В целом результаты проведенного проспективного наблюдения свидетельствуют о влиянии характера ремоделирования ЛЖ на отдаленный прогноз больных ГЛЖ. Наличие концентрической ГЛЖ является самостоятельным фактором риска плохого прогноза, прежде всего в плане развития ИБС и ее осложнений. Выделение концентрической гипертрофии как фактора риска у больных с АГ в настоящее время еще не является общепринятым, однако рекомендации ВОЗ по обследованию больных с АГ 2003 г. [1] уже указывают на важность определения типа геометрии ЛЖ для стратификации риска больных с АГ.

Коррекция гипертрофии левого желудочка

Несмотря на огромное количество клинических исследований, в том числе сравнительных, посвященных эффектам антигипертензивных препаратов на процессы ремоделирования миокарда, большинство из них имеют недостатки дизайна [20]. Проведение метаанализа существенно увеличивает имеющуюся информацию, но не может заменить собой крупные, правильно спланированные проспективные исследования.

Для того чтобы служить достаточным доказательством преимуществ одного препарата перед другим в отношении влияния на ГЛЖ, проводимое исследование должно отвечать ряду требований, которые обеспечат его репрезентативность, надежность выводов и доста-

LIFE

ИССЛЕДОВАНИЕ

Losartan Intervention For Endpoint reduction

Исследование
«Влияние Лозартана
на Выживаемость Пациентов
с Гипертензией»

У пациентов с ГЛЖ¹:

КОЗААР®† принёс
пациентам намного
большую пользу
в отношении
сердечно-сосудистых
осложнений и
смертности^{2*}

КОЗААР® снизил
риск развития
инсульта на 25%²
p = 0,001

Дизайн исследования:
LIFE было двойное
слепое
рандомизированное
исследование в
параллельных группах.
В нем участвовало
9193 пациента в возрасте
55-80 лет с артериальной
гипертензией и ГЛЖ,
подтвержденной ЭКГ.
Они получали терапию,
основанную на лозартане,
или же терапию,
основанную на атенололе,
на протяжении не менее
4 лет до тех пор, пока
по меньшей мере
у 1040 пациентов не
возникло первое главное
событие (смерть, ИМ или
инсульт).

Литературные ссылки:
1. Dahlöf B, Devereux RB,
Kjeldsen SE et al.
Cardiovascular morbidity and
mortality in the Losartan
Intervention For Endpoint
reduction in hypertension study
(LIFE): A randomised
trial of losartan vs atenolol.
Lancet 2002; 359:995-1003.

Перед назначением,
пожалуйста, ознакомьтесь с
прилагаемой информацией
по препарату.



† КОЗААР (лозартан) и ЛИЗААР
(лозартан + ГХЗГ 50/12,5) – торговые
марки компании E.I. du Pont de Nemours
and Company, Wilmington, Delaware, USA.

Авторские права компании
© 2003 Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, USA.
Все права защищены.
121059, Москва, пл. Европы 2,
г-ща "Славянская-Радиссон"
Тел.: (095) 941 8275, Факс: (095) 941 13276
03-06-CZR-05-RUCB-006-J

¹ В сравнении с атенололом.

² Не было обнаружено значительной разницы в
отношении сердечно-сосудистой смертности и ИМ.

* Выбраны как первичная конечная точка,
включающая сердечно-сосудистую смертность,
инсульт и инфаркт миокарда (ИМ).

КОЗААР ЛИЗААР

Назначайте осознанно!

точную статистическую силу [21]. Эти требования в первую очередь касаются размеров обследуемой выборки. Исходя из того, что ИМЛЖ подвержен значительным колебаниям как в популяции в целом, так и среди больных ГБ, а также имеется значительная вариабельность его значений при проведении исследования одним и/или разными специалистами, следует, что для обеспечения статистической значимости исследования при обнаружении различий в толщине стенок ЛЖ между группами в 3–5% и необходимости статистической значимости в 90% в идеале необходимо 643 пациента без учета потерь в процессе исследования и в результате плохого качества эхокардиограмм [20]. В каждой группе наблюдения должно быть не менее 150–200 пациентов [21]. В обследованной выборке должны быть больные обоих полов в равных соотношениях, желательно представители разных рас, а также необходим строгий учет характера предшествовавшей терапии. Длительность лечения для достижения обратного развития ремоделирования миокарда должна составлять не менее 6 мес, а оптимально 1 год и более. Наконец, необходимы проведение рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования с формированием параллельных групп, а также центральная слепая оценка ЭхоКГ-исследований одним и тем же или несколькими независимыми экспертами.

Неудивительно, что по мере улучшения качества проводимых исследований и появления новых препаратов изменялись их результаты, а это сказывалось на метаанализе. Первым метаанализом всех исследований, проведенных в отношении эффектов лечения на ГЛЖ по данным ЭхоКГ, был анализ B.Dahlof, данные которого опубликованы в 1992 г. [22]. В нем проанализировано 109 исследований за 13-летний период. При проведении этого метаанализа показано, что такие препараты, как ингибиторы АПФ – ИАПФ (в среднем на 16,3%), β-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (в среднем на 9%) и кальциевые антагонисты (в среднем на 10,2%) ведут к регрессу гипертрофии стенок ЛЖ, а диуретики преимущественно уменьшают

объем полости левого желудочка (7,7%). Параллельно J.Cruickshank и соавт. [23] также проанализировали 104 научных исследования и выявили преимущественную способность к уменьшению ГЛЖ для ИАПФ, β-адреноблокаторов, кальциевых антагонистов и препаратов центрального действия, таких как метилдопа. В то же время прямые вазодилататоры, такие как гидралазин, эффективно снижающие АД, не ведут к уменьшению массы ЛЖ даже при длительном применении. Это связывают с активацией при их использовании гормональных регуляторных систем. После этих публикаций длительное время считалось, что активность в плане снижения массы ЛЖ максимальна у ИАПФ.

В 1998 г. проведен еще один метаанализ исследований по регрессу ГЛЖ при антигипертензивной терапии (по исследованиям последних 5 лет) [24], при котором препараты основных групп расположились в зависимости от их эффективности в следующем порядке: антагонисты кальция, ИАПФ, диуретики, α-блокаторы и β-блокаторы, оказавшиеся на последнем месте.

Активное изучение в рамках современных клинических исследований нового класса препаратов – антагонистов рецепторов к ангиотензину II привело к существенному пересмотру представлений о препаратах выбора у больных с ГЛЖ. В 2003 г. был опубликован очередной метаанализ [25], в котором антагонисты рецепторов к ангиотензину II уверенно заняли лидирующие позиции, оставив ИАПФ на 3-м месте. Снижение ИМЛЖ при лечении антагонистами ангиотензиновых рецепторов первого типа составило 13% (доверительный интервал от 8 до 18%), антагонистами кальция – 11% (от 9 до 13%), ИАПФ – 10% (от 8 до 12%), диуретиками – 8% (от 5 до 10%) и β-блокаторами всего 6% (от 3 до 8%). В исследовании SATCEN [26] антагонист рецепторов к ангиотензину II кандесартан и ИАПФ эналаприл были одинаково эффективны в лечении ГЛЖ, в ряде других исследований были показаны значимые преимущества антагонистов рецепторов к ангиотензину II.

Рис. 1. Частота главной комбинированной конечной точки в исследовании LIFE.



Рис. 2. Инсульт

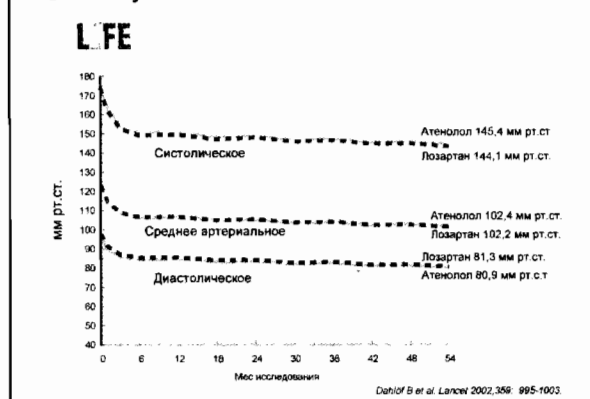


Рис. 3. Аналогичное снижение АД.

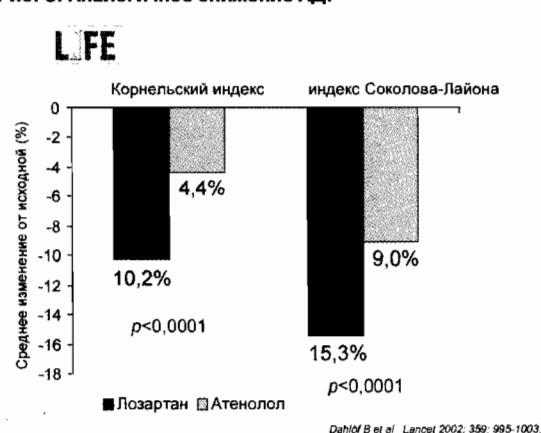


Рис. 4. Уменьшение ГЛЖ относительно исходной.



Наиболее значимым в этом аспекте является исследование LIFE [27], что подчеркивается Европейскими рекомендациями по АГ [1], которое показало, что более существенное уменьшение гипертрофии миокарда при ЭКГ на фоне терапии лозартаном (Козааром) сопровождается благоприятным прогнозом. Аналогичные данные были получены в подисследовании LIFE, в котором ГЛЖ оценивалось ЭхоКГ-методом.

Вклад исследования LIFE в современные представления о препаратах выбора для лечения ГЛЖ

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) – проспективное амбулаторное многонациональное двойное слепое рандомизированное активно контролируемое исследование влияния лозартана (Козаар, MSD) на выживаемость пациентов с АГ. В исследование было включено 9193 пациента с АГ и ГЛЖ в возрасте 55–80 лет в 945 медицинских центрах из 7 стран мира. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,8 года; таким образом, общее число человеколет наблюдения оказалось равным 44 119. За данный срок зарегистрировано 1096 пациентов с главными конечными точками (смерть, ИМ или инсульт). Данное исследование было самым крупным клиническим трайлом в области анализа пациентов с АГ и ГЛЖ и, что очень важно, опиралось не только на “суррогатную” точку, а именно на регресс ГЛЖ, но и на жесткие точки, такие как общее число сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Согласно дизайну исследования больные были рандомизированы в две группы, в которых основу антигипертензивной терапии составляли ателолол и лозартан (Козаар) соответственно. Количество конечных точек в группах составило 508 для лозартана (Козаара) и 588 для ателолола, количество сердечно-сосудистых (СС) смертей – 204 и 234 соответственно.

Основным результатом исследования явилось снижение числа комбинированной главной точки ($p=0,021$) (рис. 1). Помимо этого, было достигнуто существенное уменьшение числа инсультов ($p=0,0006$) и новых случаев сахарного диабета ($p=0,001$) на 25% (рис. 2). Важно, что данные эффекты на прогноз достигнуты при абсолютно одинаковой степени снижения АД (рис. 3).

Одним из наиболее рациональных объяснений столь выраженных различий в прогнозе среди пациентов двух групп явилось действие препаратов на выраженность ГЛЖ. В группе больных, получавших лозартан (Козаар) отмечено достоверное уменьшение выраженности ГЛЖ (рис. 4), чего не наблюдалось при лечении β -блокатором. Выявленные эффекты по данным ЭКГ были подтверждены в подисследовании с ЭхоКГ-оценкой массы миокарда ЛЖ. Позитивные эффекты уменьшения ГЛЖ были показаны и ранее в ряде обсервационных исследований [28–33], но окончательные доказательства связи регресса ГЛЖ с улучшением прогноза были получены именно в исследовании LIFE.

Таким образом, сегодня накопленные данные об органопротективном действии антагонистов рецепторов к ангиотензину II, в частности, о преимуществах в лечении ГЛЖ, позволяют рекомендовать эти препараты в качестве препаратов выбора для данной категории больных. Эффективность данных препаратов не может быть измерена лишь миллиметрами ртутного столба. Блокирование патологических эффектов ангиотензина II имеет существенные позитивные аспекты в отношении торможения процессов патологической гипертрофии и фиброза, что, возможно, со временем откроет для этих препаратов и другие преимущественные показания.

Литература

1. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011–53.
2. JNC

3. Sokolow M, Perloff D. Prognosis of essential hypertension treated conservatively. *Circulation* 1961; 23: 697–713.
4. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334–41.
5. Kannel W, Gordon T, Offit D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89–105.
6. Levy D. Left ventricular hypertrophy: Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs* 1988; 56 (Suppl. 5): 1–5.
7. Liao Y, Cooper R, Mensah G et al. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA* 1995; 273: 1592–7.
8. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C et al. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580–6.
9. Casale PN, Devereux RB, Miner M et al. Value of echocardiographic measurements of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173–8.
10. Gbali J, Kadakia S, Cooper R et al. Impact of left ventricular hypertrophy patterns on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1277–82.
11. Kohara K, Zhao B, Jiang Y et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 83 (3): 367–70.
12. Levy D, Anderson KM, Savage DD et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 285–92.
13. Messerly FN, Grodzicki T. Hypertensive left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. D): 66–9.
14. James M, Jones J. Ventricular arrhythmia in untreated newly presenting hypertensive patients compared with matched control population. *J Hypertens* 1989; 7: 409–15.
15. Nunez BD, Larive CJ. Comparison of diastolic left ventricular filling and cardiac dysrhythmias in hypertensive patients with and without isolated septal hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 585–90.
16. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl. 2): S3–S9.
17. Canau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550–8.
18. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–52.
19. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 884–97.
20. Jennings G, Wong J. Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis. *J Hypertens Suppl* 1998; 16: S29–S34.
21. Devereux RB, Dabof B. Requirements for an informative trial on left ventricular hypertrophy regression. *J Hum Hypertension* 1994; 8: 735–9.
22. Dabof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.
23. Cruickshank JM, Lewes J, Moore EV, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 17: 85–90.
24. Schneider RE, Schilachi MP, Klingbeil A, Martus P. Update of Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564–9.
25. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003 Jul; 115 (1): 41–6.
26. Cuspidi C, Mulesan ML, Valagussa L. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20 (11): 2293–300.
27. Dabof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the LIFE study: a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
28. Koren MJ, Savage DD, Casale PN et al. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. *Circulation* 1990; 82: III29.
29. Yureneva AP et al. Management of essential hypertension in patients with different degrees of Left ventricular hypertrophy: Multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992; 5: 182s–9s.
30. Levy D, Salomon M, D'Agostino R et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–93.
31. Mathew J, Sleight P, Lonn E et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin enzyme inhibitor, ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615–21.
32. Mulesan ML, Salvetti M, Rizzoni D et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091–7.
33. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni I et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48–55.

Гипертония и метаболический синдром цепная реакция



МОКСОНИДИН
Физиотенз®

СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ



**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)

Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе

Е.И. Баранова, О.О. Большакова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме В статье суммированы данные литературы, касающиеся особенностей эпидемиологии, патогенеза и лечения метаболического сердечно-сосудистого синдрома у женщин в постменопаузе. Приведены результаты открытого рандомизированного исследования, в котором приняли участие 41 женщина с гипертонической болезнью (артериальной гипертензией I стадии), абдоминальным ожирением и климактерическим синдромом. Пациентки получали терапию моксонидином (0,4 мг/сут) и моксонидином в сочетании с заместительной гормональной терапией (17β-эстрадиол и дидрогестерон). Продemonстрировано, что лечение моксонидином и моксонидином в сочетании с заместительной гормональной терапией способствует снижению артериального давления ("офисного" и по данным суточного мониторирования), а также улучшению некоторых показателей липидного спектра крови.

Ключевые слова: метаболический сердечно-сосудистый синдром, постменопауза, гипертоническая болезнь, климактерический синдром, моксонидин, заместительная гормональная терапия

Metabolic cardiovascular syndrome in postmenopause

Ye.I. Baranova, O.O. Bolshakova

Summary. The paper summarizes the data available in the literature on the epidemiology, pathogenesis, and treatment of metabolic cardiovascular syndrome in postmenopausal females. It presents the results of an open-labeled randomized study covering 41 females with hypertensive disease (first-grade arterial hypertension), abdominal obesity, and menopausal syndrome. The patients received therapy with moxonidine, 0.4 mg/day, alone and in combination with hormonal replacement therapy (17β-estradiol and didrogestosterone). Treatment with moxonidine alone and in combination with hormonal replacement therapy was demonstrated to promote blood pressure lowering and to improve some parameters of the blood lipid spectrum.

Key words: metabolic cardiovascular syndrome, postmenopause, hypertensive disease, menopausal syndrome, moxonidine, hormonal replacement therapy

Изменение демографической структуры общества на рубеже XXI века привело к увеличению в популяции доли женщин старшей возрастной группы. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире около 500 млн женщин старше 50 лет и, следовательно, более трети своей жизни женщины проводят в постменопаузе. Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболический сердечно-сосудистый синдром встречается у 35–49% женщин в постменопаузе (NHANES III), и частота этого синдрома неуклонно увеличивается [1].

Критерии метаболического синдрома

Основными компонентами метаболического синдрома являются инсулинорезистентность, артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия, предрасположенность к тромбообразованию.

В 1998 г. группа экспертов ВОЗ предложила критерии метаболического синдрома, включающие:

1 Инсулинорезистентность, наличие которой основывается на выявлении хотя бы одного из перечисленных признаков:

- сахарный диабет типа 2,
- повышение уровня глюкозы крови натощак,
- нарушение толерантности к глюкозе,
- нарушение транспорта глюкозы в ткани при проведении эугликемического гиперинсулинового клэмп-теста у лиц с уровнем глюкозы в крови натощак менее 110 мг/дл или менее 6,1 ммоль/л.

2 Наличие не менее двух признаков из перечисленных ниже:

- артериальное давление (АД) от 140/90 мм рт.ст. и выше или прием антигипертензивных препаратов,
- гипертриглицеридемия (от 150 мг/дл и выше или от 1,7 ммоль/л и выше),
- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности – ЛПВП (ниже 35 мг/дл или ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 39 мг/дл или ниже 1,0 ммоль/л у женщин),
- индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² или соотношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин,

- экскреция альбумина с мочой выше 20 мкг/мин или отношение альбумина к креатинину более 30.

В программе по лечению атеросклероза у взрослых, действующей в рамках Национальной образовательной программы США (АТР III), особое значение придается АО, диагностируемому при измерении окружности талии (более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин). Уровень АД ≥ 130/85 мм рт.ст., глюкозы натощак от 110 мг/дл и выше, ХС ЛПВП ниже 50 мг/дл также являются критериями метаболического синдрома. Метаболический синдром диагностируется при наличии трех из перечисленных признаков и более.

С учетом метаболических изменений в менопаузе, по мнению В.П. Сметник [2], представляется обоснованным введение термина "менопаузальный метаболический синдром", в основе развития которого лежит дефицит половых гормонов. Этот синдром характеризуется быстрой прибавкой массы тела за короткое время (6–8 мес) и развитием АО после наступления менопаузы. По мнению A. Rapelli [3], именно наступление менопаузы вызывает увеличение массы тела у многих женщин в постменопаузе. В США АО встречается почти у половины женщин старше 60 лет [4].

Увеличение количества висцерального жира и развитие АО в менопаузе связано как с физиологическими изменениями, так и изменениями образа жизни [5].

Основные причины АО после менопаузы [2]:

- снижение активности липопротеинлипазы в жировой ткани бедренно-ягодичной области при одновременном ее повышении в абдоминальных и висцеральных адипоцитах,
- изменение баланса энергии – снижение скорости обменных процессов на фоне повышения аппетита и увеличения (относительного или абсолютного) поступления энергии с пищей,
- повышение тонуса симпатической нервной системы,
- снижение уровня женских половых гормонов,
- относительная гиперандрогения,
- усиленная глюкокортикоидная стимуляция,
- снижение уровня гормона роста.

АО является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) не только у мужчин, но и у женщин [6].

Очевидно, что именно висцеральное (андроидное) ожирение сочетается с инсулинорезистентностью, низким уровнем ХС ЛПВП, повышением уровня триглицеридов и коагуляционными нарушениями, свойственными метаболическому синдрому [7].

Висцеральная жировая ткань имеет высокую плотность β -адренорецепторов, андрогенных и кортикостероидных рецепторов и относительно низкую концентрацию α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Это определяет низкую чувствительность висцеральной жировой ткани к антилипидическим эффектам инсулина, особенно в постпрандиальный период, что приводит к поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальную систему, где они используются в качестве субстрата для синтеза триглицеридов и стимулируют глюконеогенез [8]. Свободные жирные кислоты активируют секрецию инсулина поджелудочной железой и тормозят утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии [9].

С возрастом у женщин происходят изменения углеводного обмена, выражающиеся в снижении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и нарушении периферической чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность). Инсулинорезистентность ведет к развитию гиперинсулинемии, а высокий уровень инсулина в крови активирует симпатическую нервную систему, так как повышение симпатического тонуса приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и нарушает поступление глюкозы в скелетные мышцы. В постменопаузе частота сахарного диабета типа 2 составляет 10–20% в сравнении с 3–5% у женщин 40–50 лет [5, 10]. Общая частота встречаемости нарушений углеводного обмена (сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе) в постменопаузе может достигать 30% и более [11]. Важно подчеркнуть, что частым метаболическим нарушением у женщин в постменопаузе является значительное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови после еды, в то время как уровень глюкозы натощак повышается незначительно [12].

По данным В.П.Сметник [2], заместительная гормональная терапия (ЗГТ) с использованием 17 β -эстрадиола способствует уменьшению массы тела, АО и инсулинорезистентности при менопаузальном метаболическом синдроме.

Дефицит эстрогенов в сочетании с АО способствует развитию дислипидемии у женщин. Наиболее характерные изменения липидограммы при метаболическом синдроме в постменопаузе: гипертриглицеридемия, низкий уровень и повышение концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [13]. Наличие данной триады у больных без сахарного диабета увеличивает риск развития ИБС в 35 раз. Применение ЗГТ в постменопаузе, как правило, вызывает благоприятные изменения липидного спектра, что было показано в многочисленных клинических исследованиях, в том числе и многоцентровых [14; PEPI, HERS, WHI]. Вместе с тем некоторые виды эстрогенов, входящих в состав ЗГТ, могут вызвать повышение концентрации триглицеридов [15], что необходимо учитывать у больных с метаболическим синдромом.

АО в постменопаузе часто ассоциируется с АГ. АГ – патология, лежащая в основе сердечно-сосудистого континуума, регистрируется у 30,1% женщин и встречается чаще, чем у мужчин [16]. Сопоставляя факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин, страдающих сахарным диабетом и не различающихся по возрасту (средний возраст 59 лет), ИМТ (31,9 кг/м²) и частоте встречаемости АГ, выявили существенные половые различия. У женщин чаще встречался уровень АД выше 160/100 мм рт.ст. и отмечено более высокое систолическое АД [17].

Одной из причин повышения АД у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе является гиперин-

сулинемия. Косвенно об этом свидетельствует более высокий уровень базального инсулина у больных в постменопаузе, чем у больных в пременопаузе и в репродуктивном периоде [18]. Гиперинсулинемия при нормальном уровне глюкозы натощак свидетельствует о наличии инсулинорезистентности, свойственной метаболическому синдрому.

Гиперинсулинемия способствует развитию АГ, вызывая повышение концентрации натрия и кальция в гладкомышечных клетках артериол, повышая их чувствительность к прессорным субстанциям (катехоламинам и ангиотензину) и способствуя пролиферации гладкомышечных клеток артериол. Инсулин усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, способствует задержке внутриклеточной жидкости [19]. Инсулинорезистентность способствует развитию дисфункции эндотелия, так как свободные жирные кислоты угнетают активность NO-синтазы [20].

Повышение АД на фоне ожирения нередко сопровождается повышением активности симпатической нервной системы [21]. Гиперсимпатикотония, по мнению J.Reckelhoff и A.Fortepiani [22], воздействует на почечный механизм регуляции АД и способствует активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Известно, что у тучных людей регистрируется высокая концентрация норадреналина в почках [22]. Кроме того, у больных ожирением нередко наблюдается синдром обструктивного апноэ во сне, что способствует усугублению АГ у больных с избыточной массой тела и ожирением [4].

Важная особенность АГ у женщин после менопаузы – большая частота повышенной чувствительности к хлориду натрия [23]. Ожирение также способствует развитию АГ [24]. Повышение АД в постменопаузе в какой-то степени обусловлено снижением уровня эстрогенов и прогестерона, а также относительным избытком андрогенов и альдостерона [25].

Сочетание АГ с другими составляющими метаболического синдрома значительно ухудшает прогноз больных. В частности, дислипидемия в сочетании с гипергликемией и гипертензией приводят к более раннему и быстрому развитию атеросклероза у больных с нарушениями углеводного обмена и АО [26]. Вследствие этого резко повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений: ИБС, церебральных осложнений и заболеваний периферических артерий [26]. Наличие сахарного диабета удваивает риск ИБС у мужчин и в 3 раза увеличивает вероятность этой патологии у женщин [27]. АГ ускоряет темпы прогрессирования микроангиопатий, свойственных сахарному диабету. Функция почек при сахарном диабете типа 2 в сочетании с АГ снижается на 13% в год, а у больных диабетом с нормальным уровнем АД – всего на 1% в год (Ж.Д.Кобалава, 2002).

Таким образом, патогенез метаболического сердечно-сосудистого синдрома у женщин в постменопаузе сложен, а сочетание его составляющих резко повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, больные с метаболическим синдромом нуждаются в адекватном лечении.

Лечение метаболического синдрома в постменопаузе

Врачебная тактика при метаболическом синдроме должна быть направлена на устранение или уменьшение инсулинорезистентности и на коррекцию отдельных компонентов этого синдрома, которые являются модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений [28].

Поскольку многие препараты, используемые при лечении заболеваний, составляющих метаболический синдром, могут усугублять инсулинорезистентность, целесообразно применять лекарственные средства, не оказывающие отрицательного метаболического действия. Предпочтение следует отдавать препаратам, воздействующим положительно на различные компоненты

метаболического синдрома при обязательном сочетании с немедикаментозной терапией, что уменьшает количество применяемых лекарств и повышает приверженность пациенток к лечению.

Немедикаментозное лечение пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе должно быть направлено на снижение массы тела, уменьшение потребления поваренной соли и алкоголя, отказ от курения, повышение физической активности.

Ожирение – это наиболее раннее проявление метаболического синдрома, поэтому назначение низкокалорийной диеты и ограничение потребления жиров и высококалорийных углеводов – непереносимое условие эффективной терапии этих больных [24, 29]. Подобная диета у пожилых женщин, по данным D.W. Jones (1996 г.), наряду с уменьшением массы тела приводит к снижению АД и усиливает эффект антигипертензивной терапии. Нормализация массы тела вызывает уменьшение атерогенных изменений липидного спектра крови (T.Markovic и соавт., 1998).

В исследовании DASH [30] был убедительно продемонстрирован гипотензивный эффект диеты с низким содержанием животных жиров и большим количеством овощей и фруктов. Ограничение потребления хлорида натрия может способствовать еще большему снижению уровня АД. По мнению P.Nestel и соавт. [31], низкосолевая диета особенно эффективна после наступления менопаузы, что косвенно свидетельствует о солечувствительности этой категории больных [25].

Особое значение в рационе женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе принадлежит сое. Этот продукт содержит фитогормоны, сходные по своей структуре с эстрогенами, и оказывает положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, плотность костной ткани и способствует уменьшению проявлений климактерического синдрома [32].

Необходимость коррекции образа жизни у больных АГ доказана в исследованиях DASH, NHANES III. Вместе с тем программа DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) продемонстрировала, что модификация образа жизни не может заменить лекарственную терапию у большинства больных, но может снизить АД, повысить чувствительность больных к антигипертензивным препаратам и сыграть положительную роль в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений [4].

Сочетание АГ, ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии у одной больной повышает требования к медикаментозной терапии, которая, влияя на один из компонентов метаболического синдрома, не должна усиливать действие другого. При выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать его метаболические эффекты и не назначать препараты, понижающие чувствительность тканей к инсулину.

Известно, что многие β -адреноблокаторы, в частности атенолол и метопролол, снижают чувствительность к инсулину и ухудшают показатели липидного спектра [33–35]. Вместе с тем селективный β -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами небиволол, по мнению И.Е.Чазовой и В.Б.Мычки [36], метаболически нейтрален. При выборе лекарственной терапии следует учитывать тот факт, что у женщин наблюдается менее выраженный антигипертензивный эффект β -адреноблокаторов, чем у мужчин [37].

Мочегонные препараты оказывают отчетливое антигипертензивное действие у пациенток с гипертонической болезнью (ГБ) в постменопаузе [23]. Диуретики относятся к классу антигипертензивных препаратов, предотвращающих сердечно-сосудистые осложнения, а тиазидовые диуретики уменьшают риск развития остеопороза и переломов бедра и, по мнению ряда авторов, могут быть препаратами выбора в лечении пожилых женщин [38]. Вместе с тем тиазидовые диуретики, особенно при наличии метаболического синдрома, могут вызывать целый ряд неблагоприятных метаболических нару-

шений. Гидрохлортиазид в суточной дозе 25 мг ухудшает чувствительность тканей к инсулину, нарушает толерантность к глюкозе, повышает показатели гликемии у больных сахарным диабетом и оказывает неблагоприятное влияние на липидный обмен в виде повышения уровня общего ХС и триглицеридов [36, 39]. В недавно завершившемся исследовании NESTOR было показано, что тиазидоподобный диуретик индапамид ретард у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 оказывает выраженное нефропротективное действие [40]. Препарат не оказывает негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен [41].

Лекарственные средства, подавляющие активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон, – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II являются не только метаболически нейтральными препаратами, но и снижают вероятность развития сахарного диабета у пациентов высокого риска развития этого заболевания [42, 43]. Кроме того, эти препараты оказывают выраженное кардиопротективное и нефропротективное действие (LIFE, RENAAL), что крайне ценно у больных с метаболическим синдромом.

Препарат выбора для лечения АГ у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе должен оказывать выраженное антигипертензивное действие, улучшать (или по крайней мере не ухудшать) метаболизм глюкозы и липидов, не усугублять инсулинорезистентность тканей, снижать активность симпатической нервной системы, не ухудшать симптомы менопаузы.

Учитывая тот факт, что в развитии метаболического синдрома основную роль играет инсулинорезистентность, для этих больных характерны активация симпатической нервной системы, а также наличие выраженных метаболических нарушений, одним из рекомендуемых классов антигипертензивных препаратов при этом синдроме являются агонисты имидазолиновых рецепторов.

Имидазолиновые рецепторы обнаружены в латеральном сетчатом ядре и в хромаффинной ткани надпочечников [44]. Селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидин, рименидин, наряду с эффективным антигипертензивным действием приводят к снижению инсулинорезистентности, активности симпатической системы, нормализации уровня глюкозы и улучшению показателей липидного обмена [36, 45].

Механизм действия препаратов этой группы определяется агонизмом в отношении I_1 -имидазолиновых рецепторов нейронов, расположенных в вентролатеральных ядрах продолговатого мозга. Вследствие этого агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов подавляют гиперактивность симпатической системы, следствием чего являются снижение АД и уменьшение частоты сердечных сокращений.

Убедительные доказательства дополнительного воздействия моксонидина на метаболизм глюкозы и инсулина были впервые отмечены В.А.Алмазовым и соавт. [28], которые описали уменьшение площади под кривой инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой у больных АГ. В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном N.De Luca и соавт. [46], доказано, что лечение моксонидином вызвало улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину. Позже A.Sanjuan и соавт. [47] продемонстрировали снижение содержания инсулина в плазме при проведении теста на толерантность к глюкозе у больных АГ без сахарного диабета, получавших моксонидин, а также установили корреляционную связь между снижением уровня инсулина и норадреналина в плазме.

Следовательно, терапия моксонидином уменьшает гиперинсулинемию, т.е. воздействует на основное звено патогенеза метаболического синдрома [44]. Механизм влияния моксонидина на состояние инсулинорезис-

тентности тканей в настоящее время до конца не изучен. Предполагаются как центральный, так и периферические эффекты препарата, обусловленные влиянием на имидазолиновые рецепторы в поджелудочной железе и других тканях. Кроме того, моксонидин повышает чувствительность инсулиновых рецепторов, оптимизирует процессы утилизации глюкозы, улучшает секрецию инсулина [44].

В настоящее время близко к завершению контролируемое клиническое исследование MARRIAGE, цель которого – сравнение влияния моксонидина и ингибитора АПФ рамиприла на уровень АД и гликемический контроль у лиц с избыточной массой тела и мягкой АГ, имеющих нарушение гликемии натощак.

Агонисты имидазолиновых рецепторов наряду с β -блокаторами являются симпатолитиками. Однако β -блокаторы действуют на периферические рецепторы, в результате чего также подавляется стимулированный инсулином транспорт глюкозы в скелетные мышцы (т.е. β -блокаторы нарушают чувствительность к инсулину). Агонисты имидазолиновых рецепторов, действуя на центральном уровне, снижают симпатическую активность, но не оказывают негативного влияния на чувствительность к инсулину.

Нами проведено открытое рандомизированное исследование, в которое включена 41 пациентка с гипертонической болезнью I и II стадии, с АГ I стадии в сочетании с АО I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м², от 88 см и более), с дислипидемией (ХС ЛПВП менее 50 мг/дл и/или ТГ 150 мг/дл и более) и с климактерическим синдромом. Возраст больных 54,3±0,6 года, длительность гипертонической болезни 6,1±0,3 года. Уровень систолического АД до начала лечения 151,4±1,2 мм рт. ст., диастолического АД – 96,2±1,9 мм рт. ст., ИМТ – 31,9±0,7 кг/м², ОТ составила 97±5 см, отношение ОТ/ОБ – 0,93±0,05. Больные были рандомизированы в две группы. 20 женщин принимали моксонидин (Физиотенз, “Солвей фарма”, Германия) в дозе 0,4 мг в сутки. 21 больная получала со-

четанную антигипертензивную терапию моксонидином и ЗГТ препаратом “Фемостон 1/5” (“Солвей фарма”, Германия), состоящим из 1 мг 17 β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона перорально ежедневно. Терапия проводилась в течение 24 нед, антигипертензивный эффект оценивали через 4 и 24 нед.

Следует отметить хорошую переносимость моксонидина и фемостона 1/5. Лишь у 7 больных возникли негативные реакции, связанные с терапией: 6 пациенток отметили появление сухости во рту, одна больная – сонливость в дневное время. Побочные эффекты были выражены умеренно и прекратились через 7–14 дней терапии. Других побочных явлений у обследованных нами больных не было.

Тяжесть климактерического синдрома оценивали с помощью менопаузального индекса Kupperman в модификации Е.В.Уваровой (Е.М.Вихляева, 2002). Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) позволяет оценить нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы в баллах. У всех больных, включенных в исследование, наблюдались умеренно выраженные проявления климактерического синдрома (ММИ более 34 баллов). На фоне лечения моксонидином ММИ достоверно не изменился – 43,2±4,1 и 34,8±3,4 балла ($p>0,05$), а на фоне сочетанной антигипертензивной терапии и ЗГТ ММИ снизился с 44,6±3,7 до 19,7±1,2 балла ($p<0,01$) за счет уменьшения клинических проявлений всех синдромов: нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных. Следует отметить, что у большинства больных, получавших ЗГТ, уменьшились частота приливов, вестибулопатий, головных болей, а также потливость, раздражительность, плаксивость, атрофические изменения мочеполовой системы. У большинства женщин улучшились настроение, память, сон.

АД на фоне лечения моксонидином и на фоне сочетанной терапии моксонидином и фемостоном 1/5 через 4 нед снизилось до 139,1±1,4/84,1±1,7 и 140,2±1,7/88,6±1,5

Таблица 1. “Офисное” АД и показатели суточного мониторинга АД у больных на фоне лечения моксонидином и ЗГТ

Показатель	Моксонидин (n=20)		Моксонидин + ЗГТ (n=21)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
мм рт. ст.				
САД	150,8±1,7	137,5±1,3*	152,1±1,6	138,2±1,5*
ДАД	96,9±1,9	82,5±1,8*	95,5±1,1	85,5±0,9*
САДс	128,1±1,6	122,0±1,3*	129,8±1,4	124,4±1,2*
ДАДс	82,4±1,2	76,5±1,3*	84,5±1,3	79,7±0,8*
САДд	131,7±2,2	124,7±1,6*	134,3±1,3	129,1±1,5*
ДАДд	85,7±1,3	79,1±1,4*	87,0±1,0	82,9±0,8*
САДн	123,7±1,6	118,5±0,9*	125,6±1,6	119,2±0,9*
ДАДн	79,1±1,3	73,2±1,0*	82,0±1,4	76,4±1,1*
%				
ИИ САДс	45,1±5,6	26,2±4,8*	47,7±4,4	26,6±2,9*
ИИ ДАДс	35,2±4,2	20,5±3,5*	42,4±4,0	24,0±2,9*
ИИ САДд	41,5±6,0	24,7±4,4*	44,9±3,8	29,6±3,0*
ИИ ДАДд	37,7±5,3	22,4±4,0*	42,7±3,2	28,9±2,8*
ИИ САДн	52,5±7,2	27,5±6,0*	50,2±5,6	22,0±3,1*
ИИ ДАДн	38,5±5,6	19,4±4,0*	39,4±5,7	18,7±3,2*

Примечание. * – $p<0,001$ по сравнению с исходными данными; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; с – сутки; д – день; н – ночь; ИИ – индекс измерений, характеризующий “нагрузку давлением”.

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови на фоне лечения моксонидином и ЗГТ

Показатель	Моксонидин (n=20)		Моксонидин + ЗГТ (n=21)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
ХС, мг/дл	218,3±9,2	219,4±9,3	202,2±5,4	188,2±3,5**
ХС ЛПВП, мг/дл	47,5±3,1	56,5±2,7*	45,9±1,3	52,8±1,7***
ХС ЛПОНП, мг/дл	32,7±4,6	33,4±5,8	29,6±2,2	28,3±1,9
ХС ЛПНП, мг/дл	140,5±8,5	135,1±10,1	117,7±7,0	110,6±5,0
ТГ, мг/дл	151,2±22,1	164,6±28,3	128,1±9,7	139,3±11,5**
КА	3,91±0,42	3,06±0,25*	3,48±0,17	2,67±0,13***

Примечание. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ по сравнению с исходными данными; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды.

мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Через 24 нед антигипертензивный эффект терапии сохранялся (табл. 1). Вместе с тем у 4 женщин (2 из них получали моксонидин и 2 – моксонидин в сочетании с ЗГТ) гипотензивный эффект через 4 нед лечения отсутствовал; этим больным была назначена комбинированная антигипертензивная терапия и из данного исследования пациентки были исключены.

Результаты 24-часового мониторингирования АД свидетельствуют о том, что в обеих группах, получавших моксонидин и моксонидин в сочетании с ЗГТ, произошло достоверное снижение всех показателей, характеризующих среднесуточные значения АД, АД в дневные и ночные часы, а также индексы измерений, характеризующих "нагрузку давлением".

Гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка – ИММЛЖ > 110 г/м²) до начала лечения была выявлена у 17 (41,5%) больных с метаболическим синдромом. Нарушение диастолической функции левого желудочка, о чем свидетельствует снижение соотношения Е/А менее 1, выявлено до начала лечения у 33 (80,5%) пациенток. На фоне лечения моксонидином ИММЛЖ не изменился ($109,3 \pm 4,4$ и $110,3 \pm 3,5$ г/м²), ЗГТ также не привела к значимым изменениям этого показателя ($105,7 \pm 2,4$ и $106,2 \pm 2,5$ г/м²). У большинства больных, получавших моксонидин в сочетании с ЗГТ (94,7%), соотношение Е/А превысило 1, что свидетельствует об улучшении диастолической функции левого желудочка; в среднем этот показатель увеличился с $0,91 \pm 0,02$ до $1,04 \pm 0,01$ ($p < 0,001$).

Показатели липидного спектра крови на фоне терапии моксонидином изменились: повысилось содержание ХС ЛПВП, а коэффициент атерогенности (КА) снизился (табл. 2). Сочетанная терапия моксонидином и ЗГТ привела к еще более значимым изменениям липидного спектра. Содержание общего ХС существенно снизилось, КА значительно уменьшился и у большинства больных нормализовался, а уровень ХС ЛПВП повысился в большей степени, чем на фоне монотерапии моксонидином. Однако на фоне ЗГТ у женщин повысился уровень триглицеридов, подобные последствия ЗГТ отмечали ранее и другие авторы. Другие биохимические показатели (уровень глюкозы крови натощак, содержание мочевой кислоты, калия, натрия и креатинина) на фоне лечения не изменились.

Таким образом, метаболический синдром – часто встречающаяся патология у женщин в постменопаузе, существенно повышающая риск развития сердечно-сосудистых осложнений и требующая коррекции. Одним из препаратов выбора для лечения гипертонической болезни у женщин с АО и дислипидемией в постменопаузе является агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин. Терапия моксонидином приводит к отчетливому снижению АД у пациенток с АГ I стадии и улучшению показателей липидного спектра. Сочетание моксонидина с ЗГТ 17β-эстрадиолом и дидрогестероном у больных с климактерическим синдромом не ухудшает антигипертензивной эффективности монотерапии и способствует еще более выраженным изменениям липидного спектра.

Литература

1. Ansell BJ. The metabolic syndrome in postmenopausal women. *Contemporary Ob/Gyn* May 1/ <http://www.contemporaryobgyn.net>
2. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Consilium medicum, экстривыпуск*. 2002; с. 3–6.
3. Rapelli A. Hypertension and obesity in menopause. *J Hypertens* 2002; 20: S26–S28.
4. Kaplan NM. Lifestyle modifications for prevention and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 2004; 6 (12): 716–9.
5. Григорян О.Р., Чернова Т.О., Ациферов М.Б. Инсулинорезистентность и патофизиологические аспекты старения женщин. *Коррекция инсулинорезистентности в гинекологической практике*. М., 2001.
6. Dagenais GR, Yi Q, Mann J et al. Prognostic Impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 149: 54–60.
7. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas* 2003; 44: 66–82.

8. Подзолков В.И., Хамидья Ю.В., Можарова Л.Г. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2004; 3 (6): 290–4.
9. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. *РМЖ*. 2001; 9 (2): 67–71.
10. Reaven GM, Reaven EP. Age, glucose intolerance, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 286–90.
11. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989; 7: 464–74.
12. Weingard DL, Sinsheimer P, Barrett-Connor EL, McPhillip JB. Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults. *Diabetes Care* 1990; 13 (Suppl. 2): 3–8.
13. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83–90.
14. Shulman LP, Yankov V, Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17 beta-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: results of two multisenter, double-blind, randomized, controlled trials. *Menopause* 2002; 9: 195–207.
15. Collins P. Clinical cardiovascular studies of hormone replacement therapy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 30F–34F.
16. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11–9.
17. McFarlane SI, Castro J, Kaur J et al. Control of blood pressure and other cardiovascular risk factors at diabetes practice setting: outcomes of care provided to diabetic women compared to men. *J Clin Hypertens* 2005; 7 (2): 73–80.
18. Ярних Е.В. Артериальная гипертензия у женщин в климактерическом периоде: клинические особенности, состояние дофаминергической активности и инсулинорезистентности. *Обновленная гипотензивной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. 2000.
19. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514–20.
20. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ*. 2001; 2: 56–61.
21. Esler M, Rumanier M, Wiesner G et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance. From obesity to diabetes. *Amer J Hypertens* 2001; 14: 304S–309S.
22. Reckelboff J, Fortepiani A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 918–23.
23. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2000.
24. Позожьева А.В. Диетологические аспекты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с избыточной массой тела. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2004; 3 (6): 295–8.
25. Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе: особенности клинических проявлений, патогенеза и лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1998.
26. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
27. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120–6.
28. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999.
29. Москвичева Ю.Б. Питание в период менопаузы. *Качество жизни*. М.: Медицина, 2004; 3 (6): 82–4.
30. Vollmer WM, Sacks FM, Appel LJ et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1019–28.
31. Nestel PJ, Clifton PM, Noakes M et al. Enhanced blood pressure response to dietary salt in elderly women, especially those with small waist: hip ratio. *J Hypertens* 1993; 11: 1387–94.
32. Messina M. Health and nutrition news about soy. *J Am Diet Ass* 2004; 4 (104): 517–8.
33. Haenni A, Lihell H. Treatment with a beta-blocker with beta 2-agonism improves glucose and lipid metabolic effect in essential hypertension. *Metabolism* 1994; 43: 455–61.
34. Jacob S, Reit K, Wickmayr M et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489–94.
35. Guigliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955–9.
36. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
37. Lewis CE. Characteristics and treatment of hypertension in women: a review of the literature. *Am J Med* 1996; 11: 193–9.
38. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures and falls: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 377–85.
39. Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Amer J Cardiol* 1983; 51: 632–8.
40. Marre M, Fernandez M, Garcia-Puig J et al. Value of natriuretic SR hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl. 4): S338.

- 41 Weidmann P Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug safety* 2001, 24: 1155–65
- 42 Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf SE et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882–7
- 43 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359: 995–1004
- 44 Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М. Реафарм, 2004.

- 45 Julius S. Insulin, insulin resistance, and blood pressure elevation. *Arch Intern Med* 1993, 153: 290–1
- 46 De Luca N, Izzo R, Fontana D et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000, 10: 1515–22
- 47 Sanjuliani AF, Genelhu-Fagunde V, Barroso SC et al. Effect of a imidazoline agonist on sympathetic activity and components of the insulin resistance syndrome in obese hypertensive Brazilian patients. *J Hypertens* 2002; 20: S206 (abstr)

Аспирин и первичная профилактика ишемической болезни сердца

П.С.Лагута

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, Москва

Первичная профилактика ишемической болезни сердца (ИБС) подразумевает комплекс вмешательств, в том числе и медикаментозных, направленных на предупреждение развития коронарных событий у лиц с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска. Широкое внедрение практики первичной профилактики ИБС в развитых странах позволило снизить смертность от коронарных причин приблизительно на 25% в течение последних 30 лет [1]. Коррекция основных сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия – АГ, гиперлипидемия, курение, сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни) остается важным направлением первичной и вторичной профилактики ИБС. Кроме того, в связи с установленной ролью активации системы гемостаза в развитии и прогрессировании атеросклероза и его осложнений представляется патогенетически оправданным назначение антитромботических препаратов как для лечения, так и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Аспирин остается наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, применяемым в целях вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты многочисленных контролируемых исследований и метаанализов убедительно продемонстрировали клиническую эффективность аспирина в отношении снижения частоты инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти при вторичной профилактике у различных групп высокого риска [2]. В то же время целесообразность его применения при первичной профилактике остается спорной. В каких же случаях при коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска назначение аспирина может привести к дополнительному клиническому успеху?

Предположения, что регулярный прием аспирина может снизить риск развития ИМ и смерти от коронарных причин появились еще в 70-х годах [3–5]. Более подробные данные по применению аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний были получены по завершении пяти крупных контролируемых исследований: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP) [6–10].

Physicians Health Study проведено в США среди 22 000 врачей-мужчин в возрасте от 40 до 80 лет в течение 5 лет [6]. Исследование было двойным слепым плацебо-контролируемым. Аспирин назначали в дозе 325 мг через день. Не было отмечено статистически значимого влияния аспирина на общую и сердечно-сосудистую смертность, в то же время риск развития нефатального ИМ снизился на 44%, $p < 0,00001$. Частота инсульта, в том числе и геморрагического, была несколько выше у принимавших аспирин в сравнении с плацебо. Следует отме-

тить, что риск развития ИМ среди мужчин моложе 50 лет был низким и составлял всего 0,1% в год, в то время как в группе от 60 лет и старше – 0,82% в год. В старшей возрастной группе назначение аспирина позволило избежать развития 4,4 ИМ на 1000 получивших лечение пациентов в год, тогда как в целом это снижение составило 1,9 на 1000 в год. Эффект аспирина также был выше у лиц с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, среди курящих и ведущих малоподвижный образ жизни.

British Doctors Study включало более 5000 врачей-мужчин в возрасте 50–78 лет, период наблюдения составил 6 лет, а доза принимаемого аспирина – 500 мг/сут [7]. Две трети пациентов получали аспирин, одна треть – нет. В данном исследовании аспирин не оказал достоверного влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также на количество ИМ. Транзиторных ишемических атак у получавших аспирин было достоверно меньше, однако, как и в Physicians Health Study, наблюдали тенденцию к увеличению числа нефатальных инсультов.

Особенностью данных исследований было назначение достаточно высоких доз аспирина, что и явилось вероятной причиной увеличения общего числа инсультов, в том числе и геморрагических. Кроме того, не существовало специальных критериев отбора пациентов по наличию тех или иных факторов риска. В отличие от других исследований значительное число пациентов составляли лица старших возрастных групп.

В исследованиях TPT и HOT аспирин назначали в значительно меньших дозах – 75 мг/сут. В TPT [8] включены пациенты с сочетанием нескольких факторов риска ИБС, средний период наблюдения составил 6,3 года. Анализировали факторы курения, семейного анамнеза ИБС, а также значения индекса Кетле, уровня АД, содержания холестерина, фибриногена, активности VII фактора свертывания, на основании которых рассчитывали риск развития ИБС. Следует отметить, что в TPT риск развития сердечно-сосудистых событий был выше, чем в других исследованиях по первичной профилактике, и составлял 1,71% в год (в сравнении с Physicians Health Study и British Doctors Study, в которых значения ежегодного риска составляли 0,67 и 1,34% соответственно). Включены 5499 мужчин в возрасте от 45 до 69 лет, которым назначали: монотерапию варфарином (МНО -1,5) или аспирином 75 мг/сут, комбинацию варфарина с аспирином и плацебо. Общее количество фатальных и нефатальных ИМ + случаев коронарной смерти на монотерапии варфарином и аспирином снизилось приблизительно одинаково – на 20%, при комбинации варфарина с аспирином – на 34%, что было статистически значимо. Действие варфарина в основном было связано с уменьшением частоты фатальных случаев ИБС (39%), а аспирина – нефатальных (32%). Аспирин и варфарин не оказывали влияния на количество инсультов, в то же время

при комбинации варфарина с аспирином наблюдали увеличение частоты фатальных и геморрагических инсультов, а также кровотечений в сравнении с монотерапией аспирином или варфарином. У перенесших геморрагический инсульт средний уровень систолического артериального давления (АД) был выше как в сравнении с теми, кто перенес другие виды инсультов, так и с пациентами, у которых не было данного осложнения, и составлял 158, 146 и 135 мм рт. ст. соответственно. Абсолютное снижение риска развития коронарных событий составило при терапии аспирином 2,3, варфарином – 2,6 на 1000 пациентов в год. Эффект аспирина был значительно выше у лиц с исходным систолическим АД ≤ 130 мм рт. ст. (снижение риска на 45%) и практически не отмечался при АД ≥ 145 мм рт. ст. (-6%). На основании данных ТРТ был сделан вывод о том, что назначение аспирина при первичной профилактике предпочтительнее непрямым антикоагулянтам в связи с отсутствием значимых преимуществ последних в снижении числа коронарных событий перед аспирином, а также в более высоком риске кровотечений. Кроме того, при приеме непрямым антикоагулянтам требуется постоянный контроль значений МНО. Такая терапия, однако, возможна у пациентов с высоким риском сосудистых событий, при этом рекомендуемый уровень МНО составляет -1,5%.

Исследование HOT было посвящено изучению эффективности и безопасности применения аспирина у больных АГ в условиях подобранной гипотензивной терапии [9]. В исследование включены более 19 000 больных с АГ со значениями диастолического АД от 100 до 115 мм рт. ст. в возрасте от 50 до 80 лет, которым проводили терапию фелодипином и при необходимости другими гипотензивными препаратами. Больные были случайным образом распределены на три группы с целевыми показателями диастолического АД ≤ 90 , ≤ 85 и ≤ 80 мм рт. ст. Кроме того, все пациенты были рандомизированы двойным слепым методом для приема аспирина 75 мг/сут или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,8 года. Назначение аспирина уменьшало риск развития ИМ на 36%, а общее число сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 15%. Самая низкая частота сердечно-сосудистых событий отмечена при достижении среднего диастолического АД 82,6 мм рт. ст., а самый низкий риск сердечно-сосудистой смертности при уровне диастолического АД – 86,5 мм рт. ст. Дальнейшее снижение диастолического АД ниже этого уровня также было безопасным. У больных сахарным диабетом частота сердечно-сосудистых событий на фоне терапии аспирином снизилась на 51% при достижении диастолического АД 80 мм рт. ст. Следует отметить, что пациенты в исследовании HOT относились к группе среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений, кроме того, все они получали активную гипотензивную терапию. Поэтому снижение абсолютного риска развития ИМ на фоне терапии аспирином было несколько меньшим и составило 1,5 на 1000 пациентов в год. Как и в ТРТ, в исследовании HOT не отмечено увеличения общего числа инсультов, в том числе и геморрагических при терапии аспирином. В исследовании HOT впервые продемонстрированы преимущества применения малых доз аспирина при АГ, но при условии хорошо подобранной гипотензивной терапии, что выразилось в снижении риска развития ИМ без повышения риска геморрагического инсульта.

Несколько отличаются результаты опубликованного в 2001 г. исследования PPP [10], в котором аспирин назначали в дозе 100 мг/сут лицам с наличием одного фактора риска ИБС и более. PPP было досрочно завершено в связи с получением результатов других исследований, доказавших эффективность аспирина при первичной профилактике. Всего в исследование включены 4500 пациентов, средний период наблюдения составил 3,6 года. Риск развития ИМ и инсульта на фоне терапии аспирином снизился приблизительно одинаково – на 31 и 33% (недостоверно). Отмечено достоверное уменьшение сердечно-сосуди-

Для тех, кто дорожит головой и сердцем...

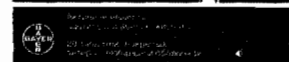
АСПИРИН КАРДИО®

ОБЕСПЕЧИВАЕТ
НАДЕЖНУЮ
ПРОФИЛАКТИКУ
ИНФАРКТА
И ИНСУЛЬТА



Специальная
оболочка защищает
слизистую желудка
от воздействия
ацетилсалициловой
кислоты

АСПИРИН КАРДИО® 100



Рег. удостоверение П №014880/01-2003



Bayer HealthCare

дистой смертности на 44%, а всех сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты, преходящее нарушение мозгового кровообращения, стабильная стенокардия, периферический атеросклероз) – на 23%.

В 2002 г. были опубликованы результаты метаанализа всех пяти контролируемых исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, в который были включены около 60 000 пациентов [11]. Показано, что назначение аспирина достоверно снижает риск развития первого ИМ на 32%, а общее число сосудистых событий – на 15%. Не было обнаружено статистически значимого влияния аспирина на общую смертность и общее число инсультов, однако их количество было незначительным в каждом из объединенных в метаанализ исследований. Частота геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получавших аспирин, была выше в 1,4 и 1,7 раза соответственно. Результаты метаанализа исследований, посвященных первичной профилактике, позволили установить, что назначение аспирина дает возможность избежать от 6 до 20 инфарктов миокарда у 1000 пациентов с 5% риском развития сосудистых событий в течение 5 лет, но в то же время может вызвать от 0 до 2 геморрагических инсультов и от 2 до 4 желудочно-кишечных кровотечений. В то же время у лиц с 1% риском сосудистых осложнений в течение 5 лет назначение аспирина позволяет избежать всего от 1 до 4 случаев инфаркта миокарда, при аналогичном риске возникновения геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений.

Если данные о положительном влиянии аспирина на клинические исходы сердечно-сосудистых заболеваний при их вторичной профилактике были подтверждены в одинаковой степени для мужчин и женщин, то этого нельзя сказать о результатах исследований по первичной профилактике. До настоящего времени не было получено убедительных доказательств пользы от применения аспирина при первичной профилактике у женщин. В большинстве исследований по первичной профилактике принимали участие мужчины и только в два из них (HOT и PPP) включены женщины. В исследовании HOT положительный эффект аспирина по снижению числа сердечно-сосудистых событий был отмечен только у мужчин, в то время как преимущества назначения аспирина у женщин не выявлены. В PPP эффективность применения аспирина была равноценной у мужчин и женщин, однако данное исследование было досрочно завершено. В начале 80-х годов было организовано крупное проспективное исследование Nurses Health Study, в котором аспирин назначали женщинам-медсестрам без предшествующего анамнеза ИБС, инсульта или онкологического заболевания [12]. В исследовании, продолжавшемся в течение 6 лет, участвовали 87 678 женщин в возрасте от 34 до 65 лет, которые принимали аспирин в различных дозах. Риск развития нефатального ИМ и коронарной смерти у женщин, регулярно принимавших от 1 до 6 таблеток аспирина в неделю, достоверно снизился на 25%. Кроме того, наблюдали тенденцию к уменьшению смерти от сосудистых причин и числа основных сосудистых осложнений (-11 и 15% соответственно). Не было отмечено эффекта аспирина на частоту развития инсульта. Интересно отметить, что положительное влияние аспирина не было выраженным у женщин моложе 50 лет – соотношение количества ИМ среди получавших и не получавших аспирин составило 22 и 23 на 100 тыс. пациентов в год. В то же время в более “старших” возрастных группах эффективность аспирина была существенно выше. Среди женщин от 50 до 54 лет частота ИМ у принимавших и не принимавших аспирин составила 62 и 121, а в группе от 55 лет и выше – 112 и 165 на 100 тыс. пациентов в год соответственно. Положительный эффект аспирина не наблюдали у женщин, принимавших более 6 таблеток аспирина в неделю. К недо-

статкам данного исследования относится то, что на его результаты могли оказать влияние различные факторы, которые не были учтены при проспективном наблюдении.

Совсем недавно завершилось крупное рандомизированное исследование Women's Health Study, результаты которого позволили несколько по-новому оценить возможности первичной профилактики сосудистых событий у женщин [13]. В исследовании участвовали почти 40 000 здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше, которым назначали аспирин в дозе 100 мг через день или плацебо на протяжении 10 лет наблюдения. У принимавших аспирин отмечено недостоверное снижение риска комбинированной первичной конечной точки (нефатальные ИМ и инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) -9%, $p=0,13$. В то же время важно указать, что назначение аспирина привело к снижению риска развития первого инсульта на 17%, $p=0,04$ (в основном за счет ишемического – 24%, $p=0,009$), а транзиторных ишемических атак на 22%, $p=0,01$. При этом не выявлено значимого увеличения числа геморрагических инсультов. Частота желудочно-кишечных кровотечений в группе аспирина была выше, чем в плацебо – 4,6 и 3,8% соответственно. Аспирин не влиял на риск фатального и нефатального ИМ, а также на смерть от сердечно-сосудистых причин в целом по группе получавших аспирин. Однако, как и в Nurses Health Study, эффективность аспирина была существенно выше в “старшей” возрастной группе. Применение аспирина у женщин старше 65 лет привело к статистически значимому снижению риска основных сердечно-сосудистых событий на 26%, ишемического инсульта на 30%, ИМ на 34%. Интересно отметить, что подгруппа лиц старше 65 лет составляла около 10% от принявших участие в исследовании женщин ($n=4097$), но на ее долю приходилось не менее трети всех сосудистых событий. Учитывая то, что большинство женщин в Women's Health Study были достаточно молодого возраста с низким риском развития ИМ, можно предполагать, что именно с этим связано отсутствие значимого снижения данного показателя в отличие от исследования Nurses Health Study.

Назначение аспирина у женщин старше 65 лет позволило избежать развития 44 ИМ, инсультов и случаев смерти от сердечно-сосудистых причин ($p=0,008$), но в то же время вызвало 16 желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших гемотрансфузии ($p=0,05$). Эти данные еще раз подчеркивают необходимость тщательного анализа пользы и риска при применении аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

При метаанализе данных пяти ранее проведенных контролируемых исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий [6–10] и результатов Women's Health Study отмечено, что аспирин достоверно снижает риск развития ИМ на 24% и не влияет на общее число инсультов [13]. Отдельный анализ результатов первичной профилактики у женщин (данные исследований HOT, PPP, Women's Health Study) показал, что прием аспирина приводит к достоверному 19% снижению риска инсульта, при отсутствии влияния на частоту ИМ. Вместе с тем у мужчин назначение аспирина сопровождается снижением риска ИМ на 32%, при незначительном увеличении риска инсульта. Различия в снижении риска ИМ и инсульта на фоне приема аспирина между мужчинами и женщинами, по данным метаанализа, были достоверными и составляли 0,01 и 0,05 соответственно. Эти результаты согласуются с данными эпидемиологических исследований, в которых установлено, что соотношение перенесенных инсультов к ИМ у женщин выше, чем у мужчин. В среднем развитие первого ИМ у женщин происходит на 10 лет позже, чем у мужчин. Инсульт является одной из основных причин смерти и приобретенной нетрудоспособности в большинстве развитых стран, что также связано с увеличением в

них средней продолжительности жизни. Высокий уровень заболеваемости и смертности от инсульта является актуальной проблемой первичной профилактики данного состояния, особенно у женщин. Значимость исследования Women's Health Study заключается именно в том, что впервые при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний был продемонстрирован положительный клинический эффект аспирина в снижении риска развития инсульта у женщин.

На основании имеющихся результатов исследований по первичной профилактике Европейское общество кардиологов рекомендовало прием аспирина пациентам, у которых ежегодный риск развития коронарных событий составляет 1,5% и более [14]. Назначение аспирина лицам с риском развития ИБС $\leq 1\%$ нецелесообразно. Коррекция основных сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, стабилизация цифр АД) является достаточной у данных пациентов, и польза от дополнительного приема аспирина невелика. Эффективной для первичной профилактики считается доза аспирина 75 мг/сут. При назначении аспирина больным АГ необходима коррекция АД (с поддержанием уровня диастолического АД ≤ 85 мм рт. ст.). Рутинное использование противозвонных препаратов не рекомендуется у пациентов, принимающих аспирин в дозе 75–100 мг/сут, в связи с отсутствием результатов исследований, доказывающих эффективность такой превентивной терапии [14].

Заключение

Аспирин остается единственным из антитромботических препаратов, который в настоящее время используется в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Если положительная роль аспирина при вторичной профилактике сосудистых событий очевидна, то его назначение при первичной профилактике пациентам с более низким риском сосудистых осложнений требует соотнесения пользы и риска от проведения подобной терапии. Применение аспирина может сопровождаться развитием осложнений, что также должно учитываться врачами. Наибольшую опасность представляют ассоциирующиеся с приемом аспирина желудочно-кишечные кровотечения и геморрагический инсульт. Использование малых доз аспирина (75–100 мг/сут) позволяет снизить риск геморрагических осложнений, но полностью их не устраняет. Прием аспирина рекомендован пациентам с риском развития коронарных событий 1,5% и более в год. Назначение аспирина при первичной профилактике сосудистых событий предпочтительнее непрямых антикоагулянтов в связи с отсутствием значимых преимуществ последних в снижении числа коронарных событий перед аспирином, а

также в более высоком риске кровотечений. Кроме того, при приеме непрямых антикоагулянтов требуется постоянный контроль значений МНО. Такая терапия, однако, возможна у пациентов с высоким риском сосудистых событий при наличии лабораторного контроля значений МНО, целевой уровень которого составляет 1,5. Интересно отметить, что согласно данным метаанализа, включившего результаты Women's Health Study, положительный эффект аспирина при первичной профилактике связан у женщин с уменьшением риска инсульта, в то время как у мужчин – со снижением риска ИМ. Данная гипотеза, однако, требует дальнейшего подтверждения. Результаты исследования Women's Health Study впервые убедительно продемонстрировали эффективность аспирина в первичной профилактике сосудистых событий у здоровых женщин, особенно в возрасте старше 65 лет.

Литература

1. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980–1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277: 535–42.
2. McConnell H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71–86.
3. Hennekens CH, Karlsen LK, Rosner B. A case-control study of regular aspirin use and coronary deaths. *Circulation* 1978; 58: 35–8.
4. Hammond EC, Garfinkel L. Aspirin and coronary heart disease: findings of a prospective study. *Br Med J* 1975; 2: 269–71.
5. Jick H, Miettinen OS. Regular aspirin use and myocardial infarction. *Br Med J* 1976; 1: 1057–8.
6. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
7. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 296: 313–6.
8. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anti-coagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233–41.
9. 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 Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1988; 351: 1766–72.
10. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
11. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *ANN Intern Med* 2002; 136: 161–72.
12. Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991; 266: 521–7.
13. Ridker P, Cook N, Min Lee L et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352.
14. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–81.

Роль мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) в оценке прогноза и эффективности лечения сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

А.Л.Верткин, Д.Б.Сапрыгин, В.А.Мошина
Кафедра клинической фармакологии МГМСУ

Резюме. Очень важна стратификация риска у больных с нестабильной болезнью коронарных сосудов, т.е. с нестабильной стенокардией или с инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST. У больных с нестабильной болезнью коронарных сосудов отмечается взаимосвязь между риском смертельного исхода в ближайший и отдаленный периоды и уровнем в крови тропонина Т (маркера повреждения миокарда) и N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Мы попытались оценить прогностическое значение нейрогормональной активации в сердце по уровню содержания NT-proBNP в плазме крови больных с ИМ без подъема сегмента ST и с нестабильной стенокардией. Высокие показатели содержания NT-proBNP у больных с нормальным выбросом фракции левым желудочком (ЛЖ) сердца могут также свидетельствовать о наличии у них диастолической дисфункции, которая также может способствовать оценке прогноза. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) позволяют улучшить исход заболевания у больных с нарушением функции ЛЖ, независимо от наличия или отсутствия у них сердечной недостаточности. Оценивали и роль ингибиторов АПФ эналаприла и валсартана в лечении больных без подъема сегмента ST с высоким уровнем NT-proBNP и повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии нарушений систолической функции ЛЖ.

Полученные нами данные показывают, что у больных с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST, высокие уровни NT-proBNP сопровождался повышенным риском смертельным исходом на 6-ом месяце и позволяли получить дополнительную информацию о концентрациях тропонина Т и других маркеров. NT-proBNP также отвечает за возникновение впоследствии сердечной недостаточности. Кроме того, эналаприл, ингибитор АПФ, оказывал положительное действие у многих категорий больных без подъема сегмента ST, не имеющих подтверждающих данных о наличии у них систолической дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности, у которых отмечается высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Лечение эналаприлом позволило снизить частоту смертельных случаев и возникновения впоследствии сердечной недостаточности. Валсартан и эналаприл способствуют уменьшению степени патологического ремоделирования ЛЖ и улучшению его диастолической функции.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, стратификация риска, диастолическая дисфункция, мозговой натрийуретический пептид (NT-pro BNP), тропонин Т, эналаприл, валсартан

Role of brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) in the assessment of the prognosis and therapeutic effectiveness in heart failure in patients with acute non-ST-segment elevation coronary syndrome

A.L. Vertkin, D.B. Saprygin, V.A. Moshina

Summary. Risk stratification is very important in patients with unstable coronary artery disease, i.e. unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction. In patients with unstable coronary artery disease, there is a relation between the short- and long-term risk of death and blood levels of troponin T (a marker of myocardial damage) and N-terminal fragment of the BNP. We sought to evaluate the prognostic implications of cardiac neurohormonal activation as reflected by the plasma level of NT-proBNP in patients with non-ST-segment-elevation MI and unstable angina. High levels of NT-pro BNP in patients with normal left ventricular ejection fraction may also indicate diastolic dysfunction which also can contribute to prognosis. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors improve the outcome among patients with left ventricular dysfunction, whether or not they have heart failure. We assessed the role of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor enalapril, and ACE inhibitor valsartan in patients with non-ST-segment-elevation with high level of NT-proBNP and high risk for cardiovascular events but who did not have left ventricular systolic dysfunction.

Our findings show that in patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction, high levels of NT-proBNP were accompanied by a greater risk of death at 6 months and added information to concentrations of troponin T, and other markers. Also, NT-proBNP was associated with the occurrence of subsequent heart failure. In addition, enalapril an angiotensin converting-enzyme inhibitor, is beneficial in a broad range of patients with non-ST-segment-elevation without evidence of left ventricular systolic dysfunction or heart failure who are at high risk for cardiovascular events. Treatment with enalapril reduced the rates of death and the occurrence of subsequent heart failure. Valsartan and enalapril are able to alleviate the pathological remodeling of LV and to improve its diastolic function.

Key words: acute coronary syndrome with ST-segment elevation, risk stratification, diastolic dysfunction, cerebral natriuretic peptide (NT-pro BNP), troponin T, enalapril, valsartan

Несмотря на очевидные успехи последнего десятилетия в области изучения патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), он по-прежнему является главной причиной инвалидизации и смертности населения во всех развитых странах мира. В Западной Европе и США от ОКС ежегодно умирают более 900 000 человек. При этом 60–70% всех ОКС приходится на нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [15]. Как показывают результаты проспективных наблюдений, больные с ОКС без подъема сегмента ST представляют гетерогенную по прогнозу группу: у одних он может

быть благоприятным, в то время как у ряда категорий больных показатели смертности в течение 1-го года могут достигать 39% [12]. В связи с этим представляется актуальным внедрение новых методов оценки прогноза у больных с ОКС с целью оптимизации лечения.

В настоящее время разработаны критерии стратификации риска у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (TIMI Risk Score, ACC/AHA Classification, 2002). Одним из предикторов плохого прогноза у таких больных является наличие сердечной недостаточности [3, 15, 27].

Определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) становится в настоящее время одним из стандар-

тов диагностики сердечной недостаточности [33]. BNP – это нейрогормон, синтезируемый в миокарде желудочков и выделяемый в кровоток в ответ на дилатацию желудочков сердца и повышенную нагрузку давлением. В последнее время показано преимущество определения NT-pro BNP (терминального участка прогормона BNP), который гораздо устойчивее BNP к выведению из системы кровообращения [32]. В ряде крупных исследований (FAST, GUSTO IV, TACTICS-TIMI 18, FRISC-II и др.) было показано, что NT-pro BNP является предиктором по отношению выживаемости больных с ОКС без подъема сегмента ST в ближайший и отдаленный периоды независимо от других факторов плохого прогноза, таких как возраст, сахарный диабет, перенесенный ранее инфаркт миокарда, электрокардиографические (ЭКГ)-изменения, сердечная недостаточность, а также уровни тропонина Т, С-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренса креатинина [5, 6, 8, 10–12, 16, 24, 27].

Наряду с этим определение уровня NT-pro BNP позволяет выявить у больных дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) раньше, чем появятся клинико-инструментальные ее признаки (Heart and Soul Study, 2004). Есть основания полагать, что стойкое повышение уровня NT-pro BNP у больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и имеющих сохраненную фракцию выброса (ФВ), связано с наличием диастолической дисфункции [15]. В связи с этим ранние терапевтические мероприятия, направленные на нейрогормональную коррекцию, могут удлинять период бессимптомной дисфункции ЛЖ, откладывать появление симптомов хронической сердечной недостаточности и улучшать прогноз у данного контингента больных.

Стратификация риска у больных с ОКС без подъема сегмента ST необходима с целью оптимизации лечения. Так, "тропонинпозитивные" больные получают особую пользу от ранней агрессивной антитромботической терапии и интервенционных методов [8, 10, 17, 19, 23, 24], больные с повышением уровня С-реактивного белка – от раннего назначения статина [28].

Другая гипотеза, требующая уточнения, – это целесообразность добавления к традиционной терапии больным с ОКС без подъема сегмента ST, имеющим повышенный уровень NT-pro BNP, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с целью профилактики развития клинически значимой сердечной недостаточности. При этом серьезных исследований, в которых нашлась бы подтверждение необходимости воздействия на ренин-ангиотензиновую систему именно при ОКС без подъема ST с сохраненной систолической функцией ЛЖ, не проводилось, что и определило цель настоящего исследования.

Целью данной работы было определение диагностического и прогностического значения мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) у больных с ОКС без подъема сегмента ST с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное исследование в параллельных группах больных, поступающих в кардиореанимационное отделение ГКБ №50. Основным

критерием включения в группу исследования было наличие ОКС без подъема сегмента ST и клинических признаков сердечной недостаточности. Критериями исключения были: наличие на ЭКГ признаков трансмуральной ишемии, постоянное лечение по поводу артериальной гипертензии препаратами групп ИАПФ или БРА; наличие в анамнезе по меньшей мере за месяц до госпитализации клинических признаков сердечной недостаточности II–IV классов по NYHA; сахарный диабет, фибрилляция предсердий.

Всем пациентам в момент поступления было проведено клинико-инструментальное обследование, включившее выполнение ЭКГ, эхокардиографии, измерение уровня артериального давления (АД), биохимическое исследование крови. Дважды определяли уровень тропонина Т – TrT (в момент поступления больного и через 8 ч). На 4-й день определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), в зависимости от которого проводили распределение больных по группам. При нормальном уровне NT-proBNP больного относили к группе 1, при повышенном – к группе 2. Больные в группе 2 были разделены на 3 подгруппы. В 1-й подгруппе к стандартной терапии добавляли эналаприл 2,5–10 мг 2 раза в сутки (рениприл, фирма "Фармстандарт"), в подгруппе 2 – валсартан 40–160 мг 1 раз в сутки (диован, фирма "Новартис"), больные 3-й подгруппы получали стандартную терапию с применением аспирина, гепарина, нитратов и β-блокаторов и статинов. Дозирование лекарственных препаратов проводили в зависимости от уровня АД.

Всего скринированы 132 пациента (59 женщин и 73 мужчины). В группу 1 отнесены 44 пациента, в группу 2 – 90 (по 30 больных в каждой подгруппе). По уровню АД и сопутствующей патологии до начала лечения подгруппы не имели достоверных отличий (табл. 1).

В дальнейшем осуществляли визиты на 14–21-й день, 95–105-й день и на 190–210-й день, на которых проводили физикальный осмотр больных, ЭКГ, эхокардиографию, тест с 6-минутной ходьбой, а также определяли уровень NT-pro BNP. Кроме того, проводили оценку качества жизни пациента, нежелательных эффектов, безопасности проводимой терапии, титрование дозы эналаприла или валсартана. Срок наблюдения за больными составил 6 мес.

Оценивали клинические исходы. Первичными конечными точками считали: появление клинических признаков сердечной недостаточности II–IV класс по NYHA; выявление систолической дисфункции со снижением фракции выброса (ФВ) до 40% и ниже; необходимость добавления к проводимой терапии сердечной недостаточности, диуретиков и сердечных гликозидов. Вторичными – смерть, развитие ОКС, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), повторные госпитализации в стационар по поводу патологии сердца.

Методы исследования

Основные анализы проводили в лаборатории ГКБ №50, уровни тропонина Т и NT-pro BNP определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа в лаборатории "Юнимед-лабораториз", тест-системой "Elecsys" (фирма "Roche", Швейцария). За диагностически значимый уровень NT-pro BNP было принято значе-

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Группа 1 n=44	Группа 2А (эналаприл) n=30	Группа 2Б (валсартан) n=30	Группа 2С (контроль) n=30
Мужчины	26	16	15	16
Женщины	18	14	15	14
Возраст, лет (M±SD)	62,2±8,7	66,4±5,8	64,1±7,8	63,8±7,5
Артериальная гипертензия	20 (45,4%)	18 (60%)	16 (53,3%)	17 (56,6%)
Диастолическая дисфункция	9 (20,4%)	15 (50%)	18 (60%)	14 (46,6%)
Депрессия сегмента ST	18 (40%)	13 (43%)	12 (40%)	11 (36,6%)
Тропонин Т>0,1 нг/мл	16 (36,6%)	9 (30%)	11 (36,6%)	10 (33,3%)
Нестабильная стенокардия	29 (65,9)	15 (50%)	14 (46,6%)	15 (50%)
Не Q-ИМ	15 (34,1)	15 (50%)	16 (53,3%)	15 (50%)

ние 334 пг/мл, тропонина Т – значение, превышающее 0,1 нг/мл. Эхокардиографическое исследование ультразвуковым сканером VIVID 7 GE (США), датчиком 2–4 МГц с использованием одно- и двухмерной эхокардиографии, обычного спектрального и тканевого доплеровского режимов. Для морфометрической характеристики ЛЖ в основном использовали индексированные показатели, рассчитанные на площадь тела пациента. Вычисления объемных параметров сердца, ФВ осуществляли по модифицированному методу Симпсона. Для количественной оценки диастолической функции ЛЖ использовали показатели трансмитрального кровотока при исследовании в импульсном доплеровском режиме: скорости раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) диастолического наполнения ЛЖ и их отношение (Е/А), а также время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, с). Также использовали метод тканевой доплерографии с использованием предложенной S.Nagueh и соавт. формулы для измерения давления в левом предсердии [25].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0. Для сравнения групп исследования использовали метод Манна–Уитни, а также ранговый дисперсионный анализ по Фридмену. Корреляцию значений NT-pro BNP и тропонина Т оценивали при помощи коэффициента Спирмена. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера, оценку номинативных показателей – с использованием точного теста Фишера.

Результаты и обсуждение

Одним из критериев включения в исследование было наличие сохраненной систолической функции ЛЖ, основным показателем которой была нормальная ФВ ЛЖ. Медиана значения ФВ включенных пациентов ($n=134$) составила $55,7 \pm 6,1\%$. Из 134 скринированных пациентов признаки диастолической дисфункции были обнаружены у 58 (43,3%). При этом в группе 1, без повышения уровня NT-pro BNP, число пациентов с диастолической дисфункцией составило 9 (20,4%), в то время как в группе 2, с повышением NT-pro BNP, нарушение диастолической функции было диагностировано у 47 (52,2%) пациентов. При сравнении этих показателей получена статистически значимая разница ($p<0,05$). В группе 2А диастолическая дисфункция выявлена у 15 (50%) пациентов, в группе 2В – у 18 (60%) и в группе 2С у 14 (46,6%) пациентов.

До лечения в трех подгруппах морфофункциональные показатели ЛЖ существенно не отличались. После 6-месячного лечения в группах эналаприла и валсартана происходило уменьшение индексированных показателей диастолического диаметра и диастолического объема ЛЖ, а также толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ (различия между

группами статистически не значимы, $p>0,05$). Увеличение соотношения Е/А отмечалось у 13 (86,6%) из 15 пациентов группы 2А и 16 (88,8%) из 18 пациентов группы 2В. В группе контроля, напротив, отмечено снижение соотношения Е/А с $0,92 \pm 0,07$ до $0,87 \pm 0,07$ у 10 (71,4%) из 14 пациентов. При терапии эналаприлом и валсартаном наиболее выраженным было увеличение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (с $0,68 \pm 0,03$ до $0,77 \pm 0,05$ и с $0,70 \pm 0,05$ до $0,83 \pm 0,05$ соответственно, $p<0,05$) при практически неизменной величине скорости наполнения в систолу предсердий. Нормализация соотношения Е/А сопровождалась статистически значимым снижением времени изоволюметрического расслабления ЛЖ в обеих группах (с $103,09 \pm 11,8$ до $92,3 \pm 7,3$ и с $115,4 \pm 13,6$ до $91,6 \pm 6,7$ соответственно, $p<0,05$). В группе контроля снижения времени изоволюметрического расслабления не наблюдали.

Изменения давления в левом предсердии (ДЛП) после лечения отмечены в группах эналаприла и валсартана, причем статистически значимая разница получена в группе валсартана. Так, если у пациентов группы эналаприла среднее ДЛП снизилось с $14,8 \pm 0,6$ до $13,5 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p>0,05$), то у пациентов группы валсартана – с $15,2 \pm 0,5$ до $11,9 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p<0,05$). В группе контроля показатель ДЛП практически не менялся.

Таким образом, результаты исследования позволяют проследить более выраженное положительное влияние терапии эналаприлом или валсартаном по сравнению со стандартным лечением как на морфометрические показатели, так и на показатели диастолической функции ЛЖ у больных с ОКС без подъема сегмента ST с повышением уровня NT-pro BNP.

В предыдущих экспериментальных и клинических исследованиях уровень BNP определяли 1 раз – спустя, примерно, 2 дня после первых симптомов ОКС. Однако по одному измерению нельзя судить, отражала ли нейрорегуляторная активация острый (отправной) эпизод или предшествующую дисфункцию ЛЖ, в связи с чем более важным представляется определение данного маркера в динамике. В нашем исследовании уровень NT-pro BNP определяли через $86 \pm 6,9$ ч от начала болевого синдрома. В группе 1 ($n=44$) через 86 ч от начала заболевания медиана значения NT-pro BNP составила 149,2 пг/мл (min, max, 25%, 75% – 12; 564; 75; 234). Медиана значения в группе 2 составила 562,3 пг/мл (min, max, 25%, 75% – 335; 3719; 1; 356; 465). Далее изучали динамику NT-pro BNP в плазме крови пациентов группы 2 на 21, 105 и 210-й дни с момента включения.

Было выявлено, что терапия эналаприлом или валсартаном в течение 6 мес приводила к статистически значимому снижению уровня NT-pro BNP в динамике, в отличие от группы стандартной терапии, в которой значимого снижения уровня NT-pro BNP не отмечено.

При анализе взаимосвязи различных биохимических маркеров было выявлено, что уровень NT-pro BNP был выше в группе с повышением уровня ТрТ ($p<0,05$). Также

Рис. 1. Неблагоприятные исходы в группах с повышением и без повышения уровня NT-pro BNP.

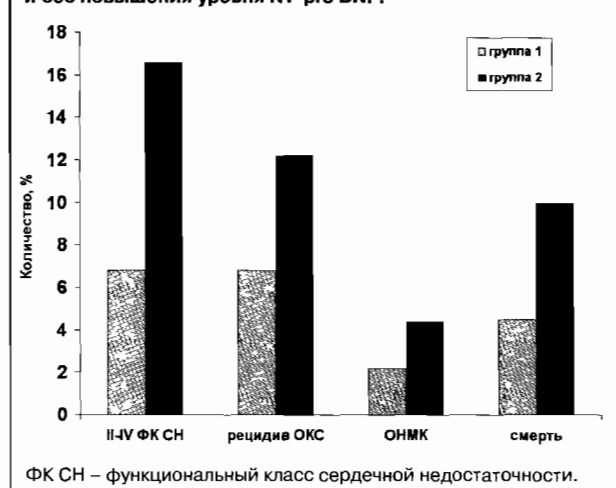
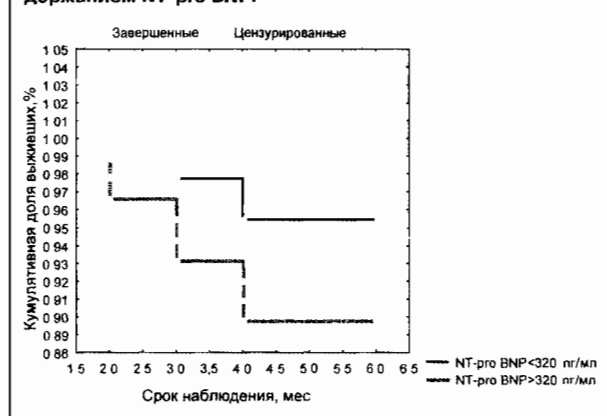


Рис. 2. Анализ выживаемости в группах с различным содержанием NT-pro BNP.



выявлено повышение уровня КФК в группе с повышенным содержанием ТрТ.

Прогностическое значение биохимического маркера нейрогуморальной активации – NT-pro BNP, а также маркера повреждения – ТрТ, у больных с ОКС без подъема сегмента ST оценивали по частоте клинических исходов. В табл. 2 представлены основные исходы в двух группах за 6 мес наблюдения.

Таким образом, частота неблагоприятных событий в группе 2 с повышением уровня NT-pro BNP превышала частоту исходов в группе без повышения NT-pro BNP. При сравнении количества случаев увеличения функционального класса по NYHA получена статистически значимая разница. Медиана значения NT-pro BNP в группе больных ($n=15$) с развитием сердечной недостаточности II–IV функционального класса составила 826,3 пг/мл (min, max, 25%, 75% – 367; 3789; 381; 1230). Медиана значения NT-pro BNP в группе умерших больных составила 716,2 пг/мл (min, max, 25%, 75% – 367; 1456; 381; 1230).

На рис. 1 представлены основные клинические исходы в двух группах.

При анализе методом выживаемости в двух группах с повышением и без повышения уровня NT-pro BNP была получена статистически значимая разница.

В результате анализа было показано, что кумулятивная доля выживших в группе без повышения уровня NT-pro BNP была статистически выше кумулятивной доли выживших в группе с повышением уровня NT-pro BNP, $p<0,05$ (рис. 2).

Проведенный анализ смертельных исходов ($n=11$) за 6 мес показал, что в 0,7% случаев показатели биохимических маркеров NT-pro BNP и тропонина были ниже диагностически значимых. В 1,4% случаев показатели NT-pro BNP были ниже 334 пг/мл, а уровень тропонина превышал 0,38 нг/мл. В 0,7% случаев NT-pro BNP превышал 556 пг/мл, при нормальном уровне ТнТ. В 2,23% умерших больных уровень тропонина находился в пределах 0,1–0,38, а NT-pro BNP 320–556 пг/мл. В 3,7% случаев

смертельных исходов были отмечены уровни тропонина $T>0,38$ нг/мл и NT-pro BNP >556 пг/мл. В ходе анализа также было выявлено, что из 11 умерших больных признаки диастолической дисфункции по рестриктивному типу были выявлены у 7 (63,6%) пациентов.

На рис. 3 представлены показатели смертности больных за 6 мес наблюдения в зависимости от уровней тропонина и NT-pro BNP.

Таким образом, выявлена взаимосвязь количества смертельных исходов в течение 6 мес наблюдения и уровня этих биохимических маркеров.

Также было проанализировано влияние различных режимов терапии у больных с ОКС без подъема сегмента ST с повышением уровня NT-pro BNP на частоту возникновения неблагоприятных исходов.

В группе эналаприла ($n=30$) 18 пациентов страдали артериальной гипертензией. Этим пациентам эналаприл назначали в начальной дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день) с последующим увеличением дозы до 20 мг/сут (10 мг 2 раза в день). Дозирование осуществляли в зависимости от уровня АД, целевым уровнем считались цифры АД 130/80 мм рт. ст. 7 пациентов получали эналаприл в дозе 20 мг/сут, 11 пациентов – в дозе 10 мг/сут. Пациентам с исходно нормальными цифрами АД эналаприл назначали в начальной дозе 5 мг/сут (2,5 мг 2 раза в день) с последующим титрованием дозы до максимально переносимой. В случае развития гипотонии (снижение значений систолического АД ниже 100 мм рт. ст. и диастолического АД ниже 60 мм рт. ст.) дозу препарата не увеличивали. У 9 пациентов без повышения уровня АД применяли эналаприл в дозировке 5 мг/сут, 3 пациентам эналаприл назначали в дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день); 26 пациентов в группе эналаприла получали β -блокаторы, 16 – статины, 10 пациентов принимали пролонгированные нитраты, 24 пациента – аспирин. В группе валсартана ($n=30$) у 17 пациентов была выявлена артериальная гипертензия; 7 пациентов получали валсартан в дозе 80 мг/сут (1 раз в день), 10 пациентов – в дозе 160 мг/сут (1

Таблица 2. Основные результаты 6-месячного наблюдения

Конечные точки	Группа 1 $n=44$	Группа 2 $n=90$	Группа 2А (эналаприл) $n=30$	Группа 2Б (валсартан) $n=30$	Группа 2С (плацебо) $n=30$
Первичные					
Появление функционального класса II–IV по NYHA	3 (6,8%)	15 (16,6%)*	2 (6,6%)	6 (20%)	9 (30%)*
Вторичные					
ОНМК	1 (2,2%)	4 (4,4%)	1 (3,3%)	2 (6,6%)	1 (3,3%)
Рецидив ОКС	3 (6,8%)	11 (12,2%)	3 (10%)	5 (16,6%)	6 (20%)
Смерть	2 (4,5%)	9 (10%)*	2 (3,3%)	3 (10%)	4 (13,3%)

Примечание. * $p<0,05$.

Рис. 4. Неблагоприятные исходы в подгруппах группы 2 за 6 мес наблюдения.

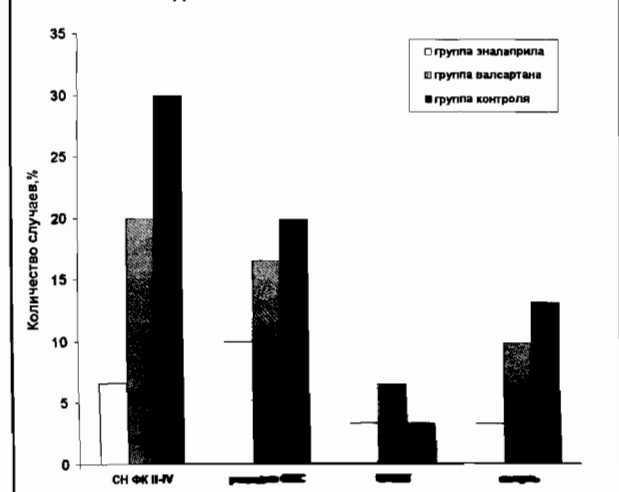
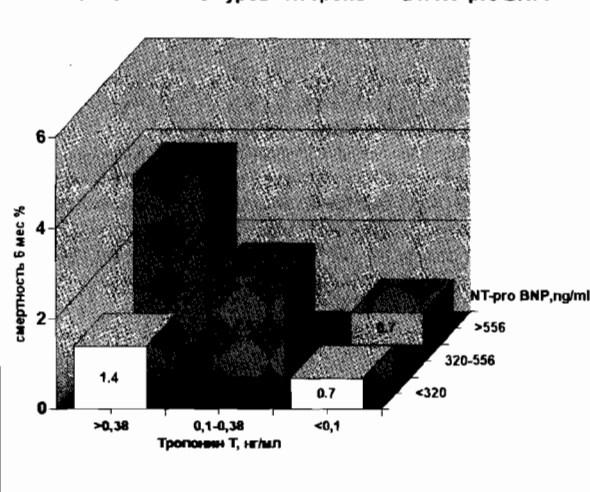


Рис. 3 Показатели смертности больных за 6 мес наблюдения в зависимости от уровней тропонина и NT-pro BNP.



раз в день), 13 пациентов принимали валсартан в дозе 40 мг/сут (1 раз в день). У 28 пациентов этой группы применяли β -блокаторы, у 14 – статины, 12 пациентов принимали пролонгированные нитраты, 27 пациентов – аспирин. В группе контроля ($n=30$) 18 пациентов страдали артериальной гипертензией. У 16 пациентов применяли бисопролол в дозе 10 мг/сут, 12 пациентов получали бисопролол в дозе 5 мг/сут, 19 пациентов – статины, 23 – аспирин. У 7 пациентов этой группы с целью снижения АД дополнительно был назначен гипотиазид в дозе 25 мг/сут. По уровню АД до начала лечения группы не имели достоверных отличий. После 6-месячной терапии все режимы показали примерно одинаковую эффективность по степени снижения АД у больных, страдающих артериальной гипертензией. В ходе исследования отмечена хорошая переносимость эналаприла и валсартана, исключения пациентов из исследования из-за побочных эффектов не было. Результаты анализа влияния различных режимов терапии на неблагоприятные исходы представлены в табл. 2 и на рис. 4.

Добавление к стандартной терапии эналаприла приводило к снижению случаев нарастания функционального класса, рецидивов ОКС, ОНМК и смерти в этой группе пациентов по сравнению с группой валсартана и стандартной терапии. Статистически значимая разница определялась в сравнении количества случаев II–IV функционального класса в трех подгруппах группы 2 ($p<0,05$). Наименьшую частоту этого исхода наблюдали в группе 2А (эналаприла), наиболее часто нарастание признаков нарушения кровообращения наблюдали в группе стандартной терапии (6,6 и 30% соответственно).

Выводы

Большинство результатов экспериментальных и клинических исследований последних лет, а также данного исследования позволяют сделать вывод, что определение маркера нейрогормональной активации – NT-про BNP – может применяться у больных с ОКС без подъема сегмента ST с целью стратификации риска. При этом важным представляется определение данного маркера в динамике, потому что по одному измерению нельзя судить, отражает ли нейрогормональная активация острый (отправной) эпизод или предшествующую дисфункцию ЛЖ. NT-про BNP наряду с тропонином Т является независимым фактором прогноза рецидива ОКС и смерти у больных с ОКС без подъема сегмента ST.

Кроме того, метод определения NT-про BNP позволяет в ранние сроки диагностировать сердечную недостаточность у больных, перенесших ОКС до появления ее клинико-инструментальных признаков. Повышение его уровня в динамике у больных с сохраненной систолической функцией может быть связано с наличием диастолической дисфункции и быть предиктором появления клинически значимой сердечной недостаточности. В нашем исследовании было показано, что терапия эналаприлом или валсартаном в течение 6 мес приводила к статистически значимому снижению уровня NT-про BNP в отличие от стандартной терапии при динамичном измерении. При этом добавление к стандартной терапии эналаприла в ранние сроки заболевания приводило к снижению количества смертельных исходов, статистически значимо предотвращало нарастание явления нарушения кровообращения у этой категории больных. Также было отмечено, что терапия эналаприлом или валсартаном по сравнению со стандартным лечением оказывает положительное влияние как на морфометрические показатели, так и на показатели диастолической функции ЛЖ у больных с ОКС без подъема сегмента ST с повышением уровня NT-про BNP. Полученные данные об улучшении прогноза на фоне терапии эналаприлом позволяют рекомендовать добавление эналаприла к стандартной терапии больных с ОКС без подъема ST с повышением уровня NT-про BNP в ранние сроки заболевания. Полученные показатели прогностической цен-

ности NT-про BNP у больных с ОКС без подъема ST позволяют использовать этот биохимический маркер для выявления больных, которые имеют наибольший риск неблагоприятных исходов для оптимизации лечения.

Литература

- 1 Грацианский НА. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Современное состояние проблемы лечения. Кардиология. 1997; 1: 8–23.
- 2 Санфигин ДБ, Раманов МО. Тропонин I и тропонин T – новые белковые маркеры повреждения миокарда. Лаборатория. 1998; 11: 8–10.
- 3 Antman E, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000; 284: 835–42.
- 4 Arakawa N, Nakamura M, Aoki H et al. Plasma brain natriuretic peptide predicts survival after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1996; 27: 1656–61.
- 5 Bazzano O, Fuselli J, Botto F and for the PACS group of investigators. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non ST-elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. May 2, 2004; 25: 859–66.
- 6 Christopher Heeschen, Christian W. Hamm, N. Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2004; 110: 3206–12.
- 7 Danesh J, Muir J et al. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. Eur Heart J. 1999; 20: 954–9.
- 8 FRISC 2 investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. Lancet. 1999; 354: 708–15.
- 9 Hama N, Itoh H, Shirakami G et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Circulation. 1995; 92: 1558–64.
- 10 James SK, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO) IV substudy. Circulation. 2003; 108: 275–81.
- 11 Jernberg T, Venet T, Wallentin L. NT-pro BNP on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST segment elevation. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 437–45.
- 12 Jernberg T, James S. NT-pro BNP in unstable coronary artery disease: experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. Eur J Heart Failure. 2004; 3: 19–25.
- 13 Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. Am Heart J. 1996; 132: 101–7.
- 14 Kirsh B. Electron microscopy of the atrium of the heart. Exp Med Surg. 1956; 14: 99–111.
- 15 Lee HS, Cross SJ, Raulles JM et al. Patients with suspected myocardial infarction who present with ST depression. J Am Coll Cardiol. 1993; 22: 1204–7.
- 16 Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2001; 345: 1014–21.
- 17 Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation. 1996; 93: 1651–5.
- 18 Lüscher MS, Thygesen K, Raskind J, Heikendorff J. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. Circulation. 1997; 96: 2578–85.
- 19 Lindahl B, Venge P et al. The FRISC experience with troponin T. Use as decision tool and comparison with other prognostic markers. Eur Heart J. 1998; 19: 51–8.
- 20 Marcello Galvani, Donatella Ferrini. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Eur J Heart Failure. 2004; 3: 27–33.
- 21 Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. Clin Sci (Lond). 1995; 88: 551–6.
- 22 Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 1993; 88: 82–91.
- 23 Morrow DA, Braunwald E. Future of Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2003; 108: 250.
- 24 Morrow DA, Murphy S et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-AMI 18 substudy. Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. Circulation. 2002; 106: 202–7.
- 25 Naguib S, Middleton K, Zoghbi W, Quinones M. Application of doppler tissue imaging for the evaluation of left ventricular relaxation and the estimation of filling pressures. ACC 97 Abstr. 1049–162.
- 26 Nereby IK, Storror AB, Gilber WB et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine kinase MB, myoglobin and troponin I (CHECKMATE) study. Circulation. 2001; 103: 1832–7.
- 27 Omeland T, Aakvaag A, Bonarjee VS et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation. 1996; 93: 1963–9.
- 28 Ridker PM, Rifai N et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. Circulation. 1999; 100: 230–5.
- 29 Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340: 115–26.
- 30 Talwar S, Squire IB, Downie PF et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiopulmonary are raised in unstable angina. Heart. 2000; 84: 421–4.
- 31 Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation. 1997; 96: 4204–10.
- 32 Vanderheyden M, Bartunek J. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. Eur J Heart Fail. 2004; 3: 261–7.
- 33 Vetterow P. NT-proBNP and BNP biomarkers for heart failure management. Eur J Heart Fail. 2004; 3: 359–63.

Влияние антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистые события у пациентов с ишемической болезнью сердца и нормальным артериальным давлением

Рандомизированное контролируемое исследование CAMELOT)

S. Nissen, E. Tuzcu, P. Libby, P. Thompson, M. Ghali, D. Garza, L. Berman, H. Shi, E. Buebendorf, E. Topol for the CAMELOT Investigators

Резюме. Актуальность исследования. Влияние антигипертензивных препаратов на различные сердечно-сосудистые события (ССС) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и нормальным уровнем артериального давления (АД) до настоящего времени остается неопределенным

Цель. Сопоставить эффекты амлодипина или эналаприла в сравнении с плацебо на развитие СССР у больных ИБС

Дизайн, пациенты и методы исследования. Исследование является двойным слепым рандомизированным многоцентровым 24-месячным (с апреля 1999 по апрель 2002 г), сравнивающее действие амлодипина или эналаприла с плацебо у 1991 пациента с ангиографически верифицированной ИБС (>20% стенозом при коронарной ангиографии) и диастолическим АД < 100 мм рт.ст. В субисследовании у 274 больных с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВУЗИ) оценивали прогрессирование атеросклероза

Терапия. Пациенты рандомизированно получали 10 мг амлодипина, 20 мг эналаприла или плацебо. ВУЗИ проводили перед началом и по окончании исследования

Оценка основных исходов. Основным параметром эффективности препаратов была частота СССР при приеме амлодипина по сравнению с плацебо. Другие параметры включали сравнение амлодипина с эналаприлом и эналаприла с плацебо. СССР включали смерть из-за события, инфаркт миокарда без смертельного исхода, реанимированную остановку сердца, вмешательство по коронарной реваскуляризации, госпитализацию из-за стенокардии, застойной сердечной недостаточности, фатальный и нефатальный инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения и впервые диагностированное заболевание периферических сосудов. Основной целью ВУЗИ являлась оценка процентного изменения объема атеросклеротических бляшек

Результаты. В обобщенной выборке пациентов средний уровень АД составил 129/78 мм рт.ст. В группе плацебо АД увеличилось на 0,7/0,6 мм рт.ст., а в группах амлодипина и эналаприла снизилось на 4,8/2,5 и 4,9/2,4 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,001$ для обеих групп в сравнении с плацебо). СССР развились у 151 (23,1%) пациента в группе плацебо, у 110 (16,6%) получавших амлодипин [соотношение риска (HR)=0,69, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,88, $p=0,003$] и у 136 (20,2%) пациентов, получавших эналаприл (HR=0,85, 95% ДИ 0,67–1,07, $p=0,16$). Основным параметром – различия в частоте СССР между эналаприлом и амлодипином – оказался статистически незначимым (HR=0,81, 95% ДИ 0,63–1,04, $p=0,10$). При ВУЗИ выявлена тенденция к снижению прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина по сравнению с плацебо ($p=0,12$) со значительно меньшей прогрессией в подгруппе с систолическим АД выше среднего ($p=0,02$). По сравнению с исходными показателями ВУЗИ показало рост бляшек в группе плацебо ($p < 0,001$), тенденцию к прогрессированию атеросклероза в группе эналаприла ($p=0,08$) и отсутствие прогрессирования в группе амлодипина ($p=0,031$). В группе амлодипина показатель корреляционной связи (r) между снижением АД и прогрессированием атеросклероза составил 0,19 ($p=0,07$)

Выводы. Назначение амлодипина пациентам с ИБС и нормальным АД приводило к снижению частоты СССР. При приеме эналаприла наблюдался аналогичный, но менее выраженный и статистически не столь значимый эффект. ВУЗИ продемонстрировало замедление прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов при приеме амлодипина

Effects of antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal blood pressure

Randomized controlled CAMELOT study

S. Nissen, E. Tuzcu, P. Libby, P. Thompson, M. Ghali, D. Garza, L. Berman, H. Shi, E. Buebendorf, E. Topol

Summary. Background The effect of antihypertensive drugs on different cardiovascular events (CVE) in patients with coronary heart disease (CHD) and normal blood pressure (BP) remains unknown to the present day

Objective: to evaluate the effects of amlodipine or enalapril versus placebo on the development of CVE in patients with CHD

Design, subjects, and methods This is a double-blind, randomized, multicenter, 24-month (from April 1999 to April 2002) study evaluating the effect of amlodipine or enalapril versus placebo in 1991 patients with angiographically verified CHD (>20% stenosis at coronary angiography) and a diastolic BP of < 100 mm Hg. A substudy assessed the progression of atherosclerosis in 274 patients by intravascular ultrasound study (IVUS)

Therapy. The patients were randomly given amlodipine, 10 mg, enalapril, 20 mg, or placebo. IVUS was performed before and at the end of the study

Assessment of basic outcomes The main index of the efficacy of the drugs was the frequency of CVE when amlodipine versus placebo was used. The other indices involved the comparison of amlodipine with enalapril and the latter with placebo. CVE included its related death, nonfatal myocardial infarction, resuscitated cardiac arrest, intervention for coronary revascularization, hospitalization for angina pectoris, congestive heart failure, fatal and nonfatal stroke or transient ischemic attack, and first diagnosed peripheral vascular disease. The prime objective of IVUS was to estimate percentage changes in the volume of atherosclerotic plaques

Results. The mean BP was 129/78 mm Hg in the total sample. BP increased by 0.7/0.6 mm Hg in the placebo group and by 4.8/2.5 and 4.9/2.4 mm Hg in the amlodipine and enalapril groups, respectively ($p < 0,001$ for both groups versus placebo). CVE developed in 151 (23,1%) patients in the placebo group, in 110 (16,6%) patients receiving amlodipine [risk ratio (RR)=0,69, 95% confidence interval (CI) 0,54–0,88, $p=0,003$] and in 136 (20,2%) patients treated with enalapril (RR = 0,85, 95% CI 0,67–1,07, $p=0,16$). The basic parameter that was a difference in the frequency of CVE in the enalapril and amlodipine groups was statistically insignificant (RR=0,81, 95% CI 0,63–1,04, $p=0,10$). IVUS revealed a tendency for a decrease in progressive atherosclerosis in the amlodipine group as compared with the placebo group ($p=0,12$) with a significantly less progression in the subgroup of patients with a systolic BP higher than the mean BP ($p=0,02$). Comparison with the baseline IVUS values indicated a growth of plaques in the placebo group ($p < 0,001$), a tendency for progressive atherosclerosis in the enalapril group ($p=0,08$), and no progression in the amlodipine group ($p=0,031$). In the amlodipine group, the relation (r) of BP lowering to the progression of atherosclerosis was 0,19 ($p=0,07$)

Conclusion The use of amlodipine in patients with CHD and progressive atherosclerosis caused a reduction in the frequency of CVE. Enalapril was observed to produce the similar, but less pronounced and statistically not so significant effect. IVUS demonstrated a stunted progression of a vascular atherosclerotic lesion when amlodipine was administered

Несмотря на более чем 30-летний опыт клинических исследований, все еще остается нерешенным вопрос об оптимальном использовании антигипертензивных препаратов у пациентов с ИБС [1–3]. У таких пациентов эффективными оказались многие классы препаратов, но большинство исследований проводилось у пациентов с повышенными или пограничными уровнями АД. Недавние клинические исследования продемонстрировали положительный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов кальциевых каналов у пациентов с ИБС и относительно нормальным уровнем АД [4–6]. Очень мало работ было ориентировано на ангиографически подтвержденную обструкцию коронарных сосудов, и они не включали пациентов с уровнем АД <140/90 мм рт.ст. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют рекомендации по назначению антигипертензивных препаратов у пациентов с ИБС и нормальным уровнем АД [7].

Учитывая тот факт, что антигипертензивные препараты различных классов обладают рядом положительных эффектов и могут влиять на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, мы организовали исследование CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis), сравнивающее эффекты ингибитора АПФ (эналаприла) и блокатора кальциевых каналов (амлодипина) под контролем плацебо у пациентов с ИБС и нормальным уровнем АД.

Результаты

Основные характеристики

С апреля 1999 по март 2004 г. случайным образом были отобраны 1997 пациентов в возрасте от 32 до 82 лет.

В протокол были включены 1856 человек (в анализ эффективности – 1991 человек). Группа плацебо включала 655, группа эналаприла – 673, группа амлодипина – 663 пациента. Из 1991 участника CAMELOT 274 вошли в группу ВУЗИ: 95 – в группу плацебо, 88 – эналаприла, 91 – амлодипина. Число отобранных рандомизированных больных и причины прекращения лечения представлены на рис. 1. Основные характеристики больных, включенных в анализ эффективности, представлены в табл. 1. Между группами получавших лечение не было клинически значимых отличий.

Терапия и изменения АД

В табл. 1 также отображены методы лечения и сопутствующие препараты у больных в 3 исследуемых группах. Частота перекрестного сочетания препаратов была низкой – 7,4% больных в группе амлодипина принимали ингибитор АПФ, 1,7% – блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) и 6,1% больных в группе эналаприла принимали блокатор кальциевых каналов. В группе плацебо большее число больных получали блокатор кальциевых каналов, ингибитор АПФ или БРА.

На рис. 2 показано среднее систолическое и диастолическое давление у пациентов 3 групп. Среднее АД до начала лечения составило 128,9/77,6 мм рт.ст. в группе плацебо, 128,9/77,2 мм рт.ст. в группе эналаприла и 129,5/77,7 мм рт.ст. в группе амлодипина. За время наблюдения среднее АД в группе плацебо возросло на 0,7/0,6 мм рт.ст., а в группах амлодипина и эналаприла снизилось на 4,8/2,5 и 4,9/2,4 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,001$ для обеих групп по сравнению с плацебо).

Таблица 1. Основные характеристики, методы лечения и сопутствующие препараты

Основные характеристики	Число (%) больных			p*
	амлодипин (n=663)	плацебо (n=655)	эналаприл (n=673)	
Средний возраст больных (±), лет	57,3 (9,7)	57,2 (9,5)	58,5 (9,9)	0,02
Число мужчин	506 (76,3)	478 (73,0)	484 (71,9)	0,16
Число представителей белой расы	593 (89,4)	583 (89,0)	601 (89,3)	0,97
Средняя масса тела (±), кг	89,7 (18,3)	88,4 (16,4)	88,5 (18,4)	0,31
Средний индекс массы тела (±)†	29,9 (5,5)	29,7 (5,0)	29,7 (5,5)	0,72
Среднее содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (±), мг/дл	104 (32)	100 (32)	101 (31)	0,04
Среднее АД (±), мм рт.ст.				
систолическое	129,5 (15,5)	128,9 (15,8)	128,9 (16,3)	0,76
диастолическое	77,7 (9,1)	77,6 (8,9)	77,2 (9,4)	0,54
Анамнез				
Гипертония	407 (61,4)	395 (60,3)	402 (59,7)	0,82
Инсульт	24 (3,6)	27 (4,1)	30 (4,5)	0,74
Диабет	115 (17,3)	130 (19,8)	118 (17,5)	0,42
Стенокардия 4-го класса ∞	54 (8,1)	65 (9,9)	56 (8,3)	0,45
Заболевания сосудов §				
1	203 (30,6)	185 (28,2)	187 (27,8)	0,47
2	217 (32,7)	223 (34,1)	243 (36,1)	0,42
3	230 (34,7)	239 (36,5)	234 (34,8)	0,74
Чрескожное вмешательство	173 (26,1)	199 (30,4)	192 (28,5)	0,22
Коронарное артериальное шунтирование	54 (8,0)	54 (8,2)	46 (6,8)	0,59
Инфаркт миокарда	248 (37,4)	247 (37,7)	271 (40,3)	0,50
Число курящих больных во время проведения настоящего исследования	178 (27,0)	182 (27,9)	166 (24,8)	0,41
Полученное лечение				
В полной целевой дозировке	575 (86,7)	588 (89,8)	567 (84,3)	0,01
Средняя полученная доза (±), мг	8,6 (2,0)	НП	17,4 (3,7)	НП
Завершили исследование	619 (93,4)	614 (93,7)	622 (92,4)	0,62
Прекратили прием изучаемого препарата	194 (29,3)	204 (31,1)	236 (35,1)	0,07
Сопутствующие препараты				
Статин	551 (83,1)	552 (84,3)	550 (81,7)	0,46
Диуретик	213 (32,1)	219 (33,4)	180 (26,8)	0,02
β-Блокатор	492 (74,2)	516 (78,8)	503 (74,7)	0,11
Аспирин	626 (94,4)	625 (95,4)	637 (94,7)	0,69
Ингибитор АПФ	49 (7,4)	84 (12,8)	47 (7,0)	<0,001
Блокатор рецепторов ангиотензина	11 (1,7)	15 (2,3)	11 (1,6)	0,61
Блокатор кальциевых каналов	33 (5,0)	79 (12,1)	41 (6,1)	<0,001

Сокращение: НП – не подходит.

Фактор пересчета SI: пересчет величины содержания холестерина в ммоль/л, умноженной на 0,0259.

* Рассчитано с помощью дисперсионного анализа или критерия χ^2 .

† Рассчитанный как масса тела в килограммах, поделенная на квадрат роста в метрах.

∞ 4-й класс (стенокардия при любом уровне физической нагрузки) согласно классификации Канадского общества специалистов в области сердечно-сосудистых заболеваний.

§ Количество сосудов по меньшей мере с одним визуально определяемым стенозом >20%.

Оценка первичного параметра эффективности

Амлодипин по сравнению с плацебо. ССС наступили у 151 (23,1%) больного в группе плацебо и у 110 (16,6%) в группе амлодипина. В табл. 2 представлены значения и 95% ДИ для первичной конечной точки, отдельные компоненты первичной конечной точки и вторичные конечные точки. Показатель первичной эффективности в группе амлодипина был ниже, чем в группе плацебо, а отношение риска (HR) составило 0,69 (95% ДИ 0,54–0,88; $p=0,003$). Частота самого частого события первичной конечной точки – коронарной реваскуляризации – в группе амлодипина уменьшилась с 12,8 до 7,7% (HR=0,73; 95% ДИ 0,54–0,98; $p=0,002$). Госпитализация из-за стенокардии в группе амлодипина уменьшилась с 15,7 до 11,8% (HR=0,58; 95% ДИ 0,41–0,82; $p=0,002$). На рис. 3 показана кумулятивная частота событий для первичной конечной точки во всех 3 группах.

Амлодипин по сравнению с эналаприлом. В табл. 2 представлены результаты сравнения амлодипина с эналаприлом. По сравнению с эналаприлом первичная конечная точка в группе амлодипина уменьшилась с 20,2 до 16,6% (HR=0,81; 95% ДИ 0,42–0,84; $p=0,003$). В группе амлодипина также отмечена тенденция к уменьшению частоты реваскуляризаций у пациентов, пере-

несших эту процедуру до начала исследования (HR=0,66; 95% ДИ 0,40–1,06; $p=0,09$).

Эналаприл по сравнению с плацебо. Табл. 2 также иллюстрирует результаты сравнения эналаприла с плацебо. В группе эналаприла частота ССС снизилась с 23,1 до 20,2% (HR=0,85; 95% ДИ 0,67–1,07; $p=0,16$). На фоне приема эналаприла также отмечено уменьшение числа отдельных составляющих первичной конечной точки и вторичных конечных точек, однако указанные изменения не достигли уровня статистической значимости.

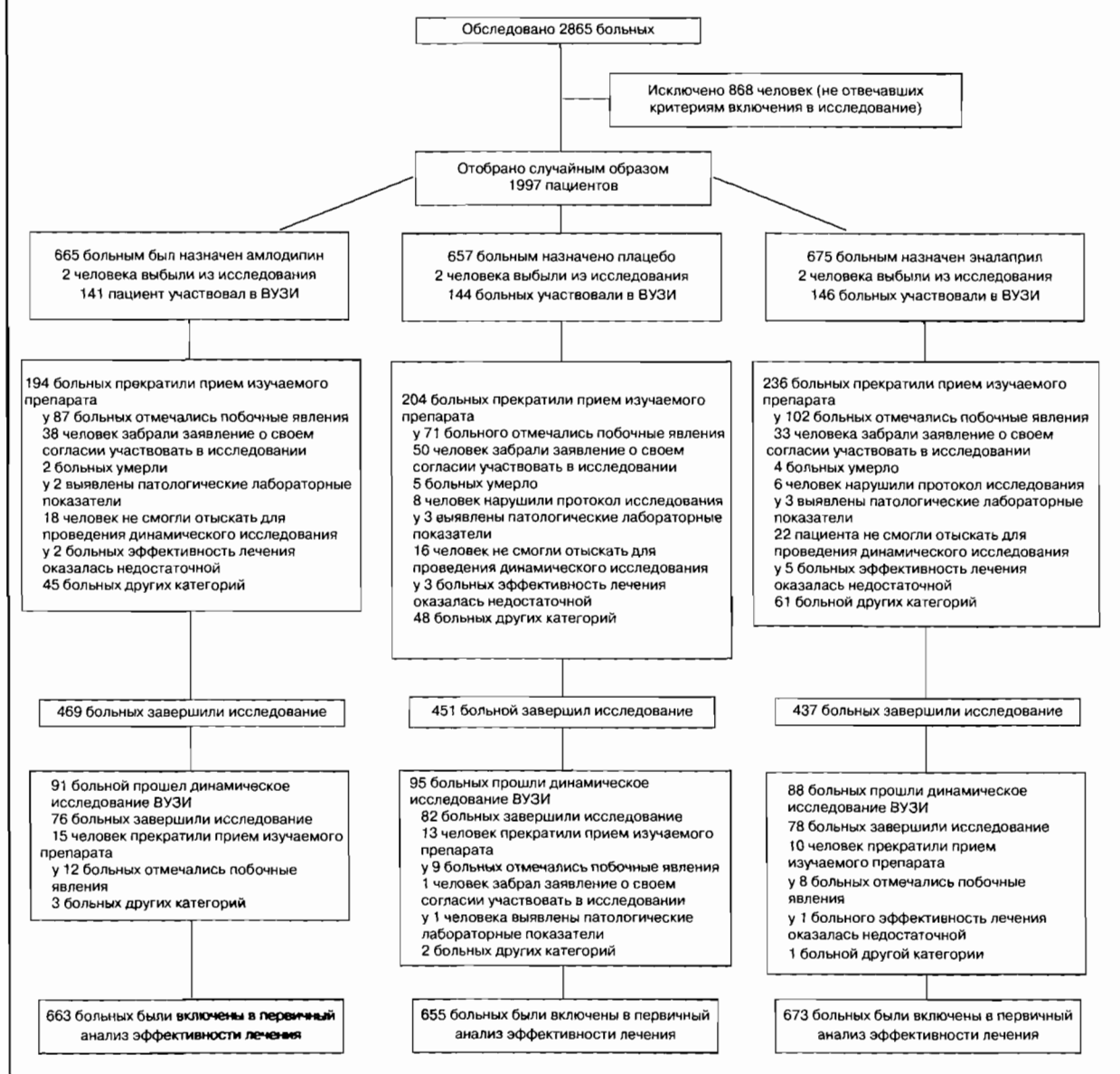
Анализ по подгруппам

Исходы по отдельным подгруппам для первичной конечной точки при сравнении амлодипина с плацебо представлены на рис. 4. Большинство значений HR были сходными. Между подгруппами не наблюдалось статистически значимой гетерогенности.

Результаты ВУЗИ

В табл. 3 обобщенно представлены результаты ВУЗИ. Средние значения и стандартные отклонения (SD) составили 0,5% (3,9%) для амлодипина, 0,8% (3,7%) для эналаприла и 1,3% (4,4%) для плацебо. Сравнение амлодипина с плацебо имело тенденцию к достижению уровня статистической значимости ($p=0,12$). Различия между эналаприлом и амлодипином оказались статистически

Рис. 1. Характеристика больных в течение всего исследования.



незначимыми ($p=0,32$). В подгруппе пациентов с уровнем САД выше среднего у получавших амлодипин отмечена более медленная прогрессия атеросклеротических бляшек – 0,2% (3,9%), чем при приеме плацебо – 2,3% (4,7%), $p=0,02$. В подгруппе пациентов с АД ниже среднего уровня значимых различий в терапевтических эффектах выявлено не было. Парный анализ изменений показателей от исходного уровня выявил рост атеросклеротических бляшек в группе плацебо ($p=0,02$), тенденцию к прогрессированию атеросклероза в группе эналаприла ($p=0,08$) и отсутствие прогрессирования в группе амлодипина ($p=0,31$).

Рис. 5 показывает взаимоотношение между полученными при ВУЗИ параметрами прогрессирования атеросклероза и изменением САД в обобщенной выборке пациентов. При применении линейного регрессионного анализа с поправкой на исходные уровни АД, показатель корреляционной связи между уровнем снижения АД и величиной прогрессии атеросклероза в группе амлодипина составил $r=0,19$ ($p=0,07$). В группах эналаприла и плацебо статистически значимых корреляционных связей между снижением АД и степенью прогрессирования атеросклероза выявлено не было.

Дополнительный (post hoc) анализ

Дополнительно были рассчитаны частоты событий для более тяжелых конечных точек таких как смертность по всем причинам, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. В группе амлодипина частота наступления соответствующих событий составила 3,3%, в группе эналаприла – 3,4% и в группе плацебо – 4,7%. При сравнении амлодипина с плацебо HR составило 0,7 (95% ДИ 0,41–1,21, $p=0,20$). При сравнении эналаприла с плацебо HR составило 0,71 (95% ДИ 0,41–1,21, $p=0,20$). При сравнении обобщенной выборки пациентов, получавших активные препараты (амлодипин или эналаприл), с плацебо HR составило 0,7 (95% ДИ 0,45–1,11, $p=0,13$). В подгруппе пациентов с сахарным диабетом конечные события развились в 19,1% случаев при терапии амлодипином, в 29,2% – в группе плацебо и в 29,7% – при терапии эналаприлом (амлодипин по сравнению с эналаприлом HR=0,58, 95% ДИ 0,34–0,99, $p=0,04$).

Нежелательные реакции

Оба активных препарата хорошо переносились пациентами. Частота прерывания исследования из-за развития тяжелых нежелательных реакций была очень низ-

кой (в среднем 0,4%) и статистически значимо не различалась в трех группах. В целом частота отказа от исследования по причине развития нежелательных реакций составила 13% в обобщенной выборке пациентов (см. рис. 1). Врачи-исследователи зарегистрировали гипотензию у 3,3% пациентов, получавших амлодипин, у 3,2% в группе плацебо и у 9,5% пациентов в группе эналаприла. Периферические отеки развились у 32,4% пациентов в группе амлодипина, у 9,6% в группе плацебо, у 9,5% в группе эналаприла. Из-за развития отеков амлодипин был отменен у 5,0% пациентов. Кашель развился у 5,1% пациентов, получавших амлодипин, у 5,8% получавших плацебо и у 12,5% получавших эналаприл. Из-за развития кашля эналаприл был отменен у 3,9% пациентов.

Результаты и обсуждение

Недавние исследования продемонстрировали положительные эффекты терапии ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов у пациентов с верифицированной ИБС и нормальным уровнем АД [3–5]. Тем не менее пока еще не разработана тактика назначения этих препаратов пациентам с ИБС. Большинство крупных клинических исследований в этой области включали пациентов с уровнем АД $>140/90$ мм рт.ст., и совсем небольшое количество исследований было проведено среди пациентов с ангиографически доказанной ИБС [1–3]. Серьезные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что минимальная частота ССС наблюдается при уровне САД, намного меньшем, чем в клинических рекомендациях [7, 11]. Исследование CAMELOT специально разработано для того, чтобы определить, снижают ли упомянутые выше два варианта терапии частоту развития ССС у пациентов с ИБС и “нормальным” (в соответствии с существующими стандартами) уровнем АД.

Результаты этого исследования продемонстрировали отчетливый эффект терапии на первичную конечную точку. У пациентов с исходным средним уровнем АД $129/78$ мм рт.ст. терапия амлодипином снизила АД на $5/3$ мм рт.ст. и способствовала относительному снижению на 31% (абсолютное снижение на 6,5%) частоты развития ССС ($p=0,003$). “Количество требующих лечения пациентов” для амлодипина было равным 16, что означает, что на каждые 16 пациентов, получавших амлодипин, за 2 года удалось предотвратить один случай ССС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Наиболее часто встречавшийся компонент первич-

Таблица 2. Частота ССС и соотношение риска

Исходы	Частота ССС, количество (%)			Амлодипин по сравнению				Эналаприл по сравнению с плацебо			
				с плацебо		с эналаприлом					
	амлодипин	плацебо	эналаприл	соотношение риска (95% ДИ)	p	соотношение риска (95% ДИ)	p	соотношение риска (95% ДИ)	p	соотношение риска (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка											
Лобочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003	0,81 (0,63–1,04)	0,10	0,85 (0,67–1,07)	0,16		
Отдельные составляющие											
Коронарная реваскуляризация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03	0,84 (0,62–1,13)	0,24	0,86 (0,65–1,14)	0,30		
Госпитализация по поводу стенокардии	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002	0,59 (0,42–0,84)	0,003	0,98 (0,72–1,32)	0,87		
Несмертельный ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37	1,32 (0,60–2,90)	0,49	0,55 (0,26–1,15)	0,11		
Инсульт или ПНМК	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15	0,76 (0,26–2,20)	0,61	0,66 (0,27–1,62)	0,36		
Смерть от сердечно-сосудистой болезни	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27	1,07 (0,31–3,70)	0,91	2,33 (0,45–12,1)	0,30		
Госпитализация по поводу ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46	0,78 (0,17–3,47)	0,74	0,78 (0,21–2,90)	0,71		
Реванимация в связи с остановкой сердца	0	4 (0,6)	1 (0,1)	НП	0,04	НП	0,31	0,24 (0,03–2,15)	0,17		
Впервые выявленное заболевание периферических сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24	0,63 (0,21–1,93)	0,41	3,91 (0,83–18,4)	0,06		
Вторичные конечные точки											
Реваскуляризация после проведенного до исследования ЧКВ	27 (4,1)	52 (7,9)	42 (6,2)	0,49 (0,31–0,78)	0,002	0,66 (0,40–1,06)	0,09	0,75 (0,50–1,13)	0,17		
Смертность от всех причин	7 (1,1)	6 (0,9)	8 (1,2)	1,14 (0,38–3,40)	0,82	0,92 (0,33–2,53)	0,87	1,26 (0,44–3,65)	0,67		

Сокращения: ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения; НП – не подходит.

ной точки – необходимость в реваскуляризации – уменьшился на 27,4% (абсолютное снижение на 3,9%). Терапия амлодипином (см. табл. 2) снизила частоту госпитализаций по поводу стенокардии на 42,2% (абсолютное снижение 4,1%), частоту нефатального инфаркта миокарда – на 26% (абсолютное снижение 0,8%), частоту инсульта или транзиторную недостаточность мозгового кровообращения (ТНМК) – на 50,4% (абсолютное снижение – на 0,9%). Важно отметить, что улучшение клинических исходов (см. табл. 1) наблюдали на фоне адекватной гипотензивной терапии [уровень липопротеидов низкой плотности ≈ 100 мг/дл (2,59 ммоль/л)] и частой сопутствующей терапии аспирином (95%), статинами (83%) и β -блокаторами (76%).

Прием эналаприла также снизил уровень АД в среднем на 5/2 мм рт.ст., хотя наблюдавшееся снижение частоты ССС на 15,3% (абсолютное снижение 2,9%) не достигло уровня статистической значимости. Аналогично снижение частоты для каждой составляющей конечной точки оказалось статистически незначимым, хотя при сравнении с плацебо большинство изменений частот оказалось в пользу эналаприла (см. табл. 2).

Механизм, по которому амлодипин снижает частоту ССС у пациентов с ИБС, остается до конца не ясен. Возможны два варианта. Поскольку основным компонентом первичной конечной точки была частота реваскуляризации, важную роль могут играть антиишемические свойства амлодипина. Амлодипин является препаратом с доказанной эффективностью при стенокардии [12]. Вероятно, снижение частоты приступов стенокардии уменьшило частоту госпитализаций и последующих реваскуляризаций. Несмотря на то что эналаприл привел к сопоставимому снижению АД, он не обладает антиангинальными свойствами, что может объяснять отсутствие его эффекта на конечные точки. Альтернативным объяснением положительных эффектов амлодипина может служить само снижение АД. Подтверждением важности антигипертензивного эффекта может служить снижение относительного риска смерти от всех причин, ин-

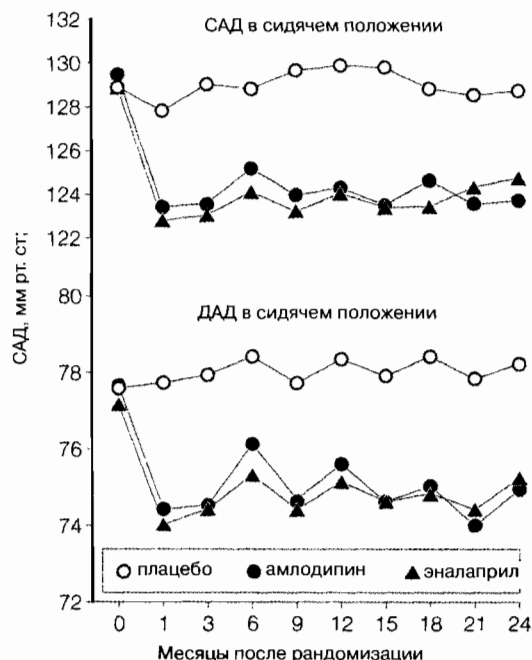
фаркта миокарда и инсульта (т.е. состояния, не контролируемые антиангинальным эффектом), сопоставимого с риском для первичного исхода. Более того, при проведении ВУЗИ было показано, что у пациентов с САД выше среднего терапия амлодипином значимо замедляла прогрессирование атеросклероза. Взаимосвязь снижения АД и замедления прогрессирования атеросклероза была подтверждена статистическим анализом с использованием LOWESS-метода в объединенной выборке пациентов групп амлодипина и эналаприла.

В нашем исследовании уровень АД у пациентов оказался самым низким среди когда-либо проводившихся клинических исследований по антигипертензивной терапии и в среднем составил около 124 мм рт.ст. В 2 клинических исследованиях с использованием ингибиторов АПФ у пациентов средний уровень САД на 10 мм рт.ст. выше, чем в настоящем исследовании [4, 5]. В исследовании CAMELOT исходное АД тоже казалось “нормальным”, но его снижение на 5/3 мм рт.ст. под действием амлодипина привело к относительному снижению морбидности на 31%. Хотя мы не можем связать наблюдаемое снижение частоты ССС непосредственно со снижением АД, полученные результаты позволяют предположить, что существующие “нормальные” уровни АД для пациентов с ИБС являются на самом деле высокими. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что даже в рамках нормальных значений АД может являться фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя мы и считаем полученные нами результаты важными, мы понимаем, что они не достаточны для рутинного назначения антигипертензивных препаратов “нормотензивным” пациентам с ИБС без проведения дальнейших исследований.

ВУЗИ несколько раскрывает потенциальные механизмы положительных эффектов антигипертензивных препаратов у пациентов с ИБС (см. табл. 2). У амлодипина по сравнению с плацебо наблюдали отчетливую тенденцию замедления развития атеросклероза ($p=0,12$). Помимо этого, парный анализ двух видов терапии с использованием исходных значений выявил прогрессирование атеросклероза в группе плацебо ($p<0,001$), но не в группах амлодипина или эналаприла (см. табл. 3). LOWESS-анализ выявил взаимосвязь снижения АД и степени прогрессии атеросклероза, по данным ВУЗИ (см. рис. 5). Линейный регрессионный анализ также показал аналогичную взаимосвязь в группе амлодипина. Настоящее исследование впервые, хотя и не достаточно отчетливо, продемонстрировало, что снижение уровня АД может замедлять прогрессирование атеросклероза.

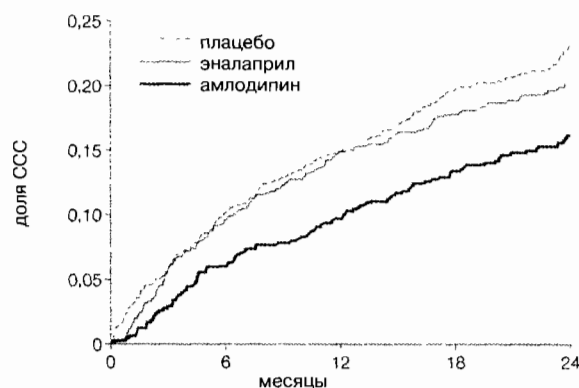
Для многих оказалось удивительным, что амлодипин улучшал клинические исходы, а эналаприл нет. Роль ин-

Рис. 2. Среднее АД в начале и во время исследования.



В течение всего времени средние величины САД варьировали в пределах от 13,3 до 15,5 мм рт.ст. в группе амлодипина, от 15,6 до 16,5 мм рт.ст. в группе плацебо и от 16,1 до 18,0 мм рт.ст. в группе эналаприла. Средние величины ДАД колебались от 8,4 до 9,5 мм рт.ст. в группе амлодипина, от 8,9 до 9,8 мм рт.ст. в группе плацебо и от 9,4 до 10,5 мм рт.ст. в группе эналаприла.

Рис. 3. Кумулятивная частота ССС во всех 3 группах лечения.



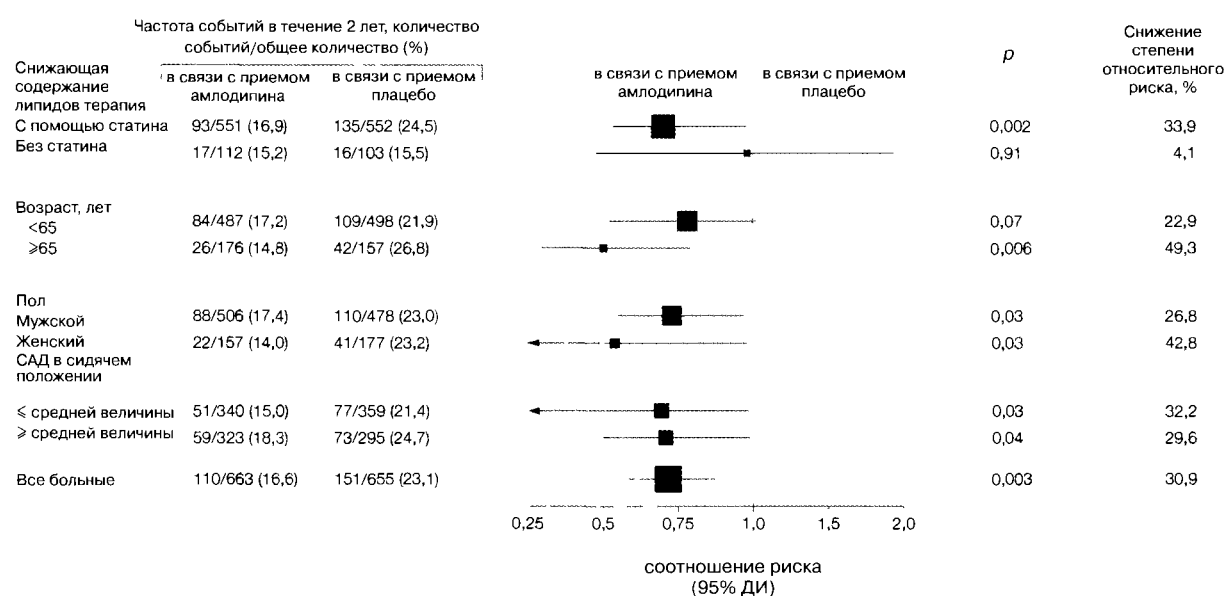
Количество больных с риском возникновения	плацебо	эналаприл	амлодипин
плацебо	655	588	558
эналаприл	673	608	572
амлодипин	663	623	599
	525	553	574
	488	529	535

гибиторов АПФ у пациентов с ИБС привлекла большое внимание специалистов после публикации результатов 2 исследований, доказавших преимущества этих препаратов у пациентов с сосудистыми заболеваниями [4, 5]. Обе группы исследователей пришли к выводу, что наблюдавшиеся положительные эффекты с малой вероятностью обусловлены гипотензивным действием исследуемых препаратов – рамирипра и периндоприла. Тем не менее ни в одном из этих исследований не было группы, получающей терапию ингибитором АПФ. Таким образом, невозможно сделать вывод, являются наблюдавшиеся эффекты терапии специфическими для исследуемых препаратов либо они являются следствием простого снижения АД. В исследовании CAMELOT специально были включены 2 различных гипотензивных препарата: ингибитор АПФ и блокатор кальциевых каналов, для более полной оценки возможностей этих двух вари-

антов терапии у пациентов с ИБС и нормальным уровнем АД. Следует учесть, что дополнительный (Post hoc) анализ использовал более “жесткий” комбинированный параметр эффективности – комбинированную смертность, инфаркт миокарда и инсульт и показал сопоставимые уменьшения конечной точки при обоих вариантах терапии.

Результаты этого исследования согласуются с результатами других клинических исследований, которые также не доказали преимуществ препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, в отношении конечных исходов. В исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial) частота конечных событий одинаково снизилась при приеме лизиноприла, диуретика и амлодипина [13]. Исследование VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) выявило менее выраженное снижение

Рис. 4. Побочные эффекты лечения со стороны сердечно-сосудистой системы в группах амлодипина и плацебо по подгруппам.



Размеры квадратов указывают на процент от общей изучаемой популяции (т.е., чем меньше квадрат, тем меньше число больных по сравнению с больными из других подгрупп).

Таблица 3. Результаты ВУЗИ

	Средний объем атеромы в % (±)			p*		
	амлодипин (n=91)	плацебо (n=95)	эналаприл (n=88)	амлодипин по сравнению с плацебо	эналаприл по сравнению с амлодипином	эналаприл по сравнению с плацебо
Все больные, завершившие ВУЗИ						
В начале исследования	39,9 (10,5)	42,1 (9,3)	41,6 (9,8)	0,14	0,25	0,75
Во время динамического исследования	40,4 (10,8)	43,4 (9,6)	42,4 (10,4)	0,05	0,20	0,50
Изменение	0,5 (3,9)	1,3 (4,4)	0,8 (3,7)	0,12	0,59	0,32
p по сравнению с исходным показателем†	0,31	0,001	0,08			
Больные с исходным САД > средней величины	47	49	40			
В начале исследования	41,6 (10,3)	42,0 (10,3)	43,7 (10,3)	0,82	0,34	0,46
Во время динамического исследования	41,8 (11,1)	44,3 (10,3)	44,5 (11,3)	0,25	0,25	0,94
Изменение	0,2 (3,9)	2,3 (4,7)	0,8 (3,7)	0,02	0,47	0,12
p по сравнению с исходным показателем†	0,76	< 0,001	0,20			

* Величина p, рассчитанная с помощью модели ANCOVA (модели согласования показателей рандомизации и исходных данных в виде ковариаций).

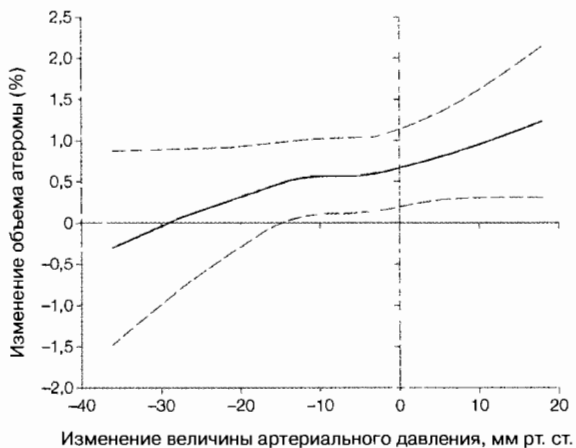
† Величина p изменения исходного показателя, рассчитанная по среднему числу наименьших квадратов с использованием той же самой модели ANCOVA. Поскольку стенты были вставлены только 5–7 больным на группу лечения, то группы больных, которым стенты установили, и группы, в которых их не установили, были объединены в единую группу больных, подвергавшихся вмешательству на коронарных сосудах, для произведения расчетов с помощью модели ANCOVA.

уровня АД и частоты событий при приеме валсартана по сравнению с амлодипином [14].

В отличие от последних двух в настоящем исследовании наблюдали практически идентичное снижение уровня АД в группе амлодипина и эналаприла. Время полувыведения амлодипина составляет 50 ч, что дает постоянный контроль давления в течение суток в отличие от эналаприла, время полувыведения которого составляет всего 11 ч [15]. Мы измеряли уровень АД во время дневных визитов пациентов в клинику и могли недооценить изменения АД в ранние утренние и ночные часы. Поскольку большинство ССС развивается в ранние утренние часы, непосредственно перед пробуждением, более продолжительное действие амлодипина может иметь преимущества. Возможно, что двукратный прием эналаприла будет иметь такой же эффект, как и однократный прием амлодипина. Недавнее исследование с нифедипином замедленного высвобождения не выявило равнозначных с амлодипином эффектов [16]. Тем не менее у амлодипина есть биологические эффекты, не связанные со снижением уровня АД, а именно: антиоксидантные свойства, способность тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, стимулировать эндотелиальную продукцию оксида азота [17]. Некоторыми из этих плеiotропных эффектов другие блокаторы кальциевых каналов не обладают [17].

Мы понимаем ограничения этого исследования. Размер выборки с 2000 пациентов считается умеренным, а ДИ полученных значений достаточно велики. Применение сложной конечной точки вместо использования более узких точек, таких как сердечная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, является слабым местом этого исследования. Однако в последние годы добавление госпитализаций в связи со стенокардией и/или операциями по реваскуляризации стало распространенной практикой [6, 18]. Существует достаточно оснований использовать расширенную конечную точку. Госпитализации по поводу стенокардии и реваскуляризации являются нежелательными для пациентов исходами и требуют существенных затрат со стороны здравоохранения. Поскольку в настоящее исследование планировалось включать пациентов с "нормальным" уровнем АД и адекватной сопутствующей терапией, использование более узкой конечной точки потребовало бы увеличения объема выборки и времени наблюдения. Несмотря на это, клинические исследования всегда оказываются более убедительными, чем научные работы, нацеленные на традиционные узкие исходы (смерть, инфаркт миокарда и инсульт).

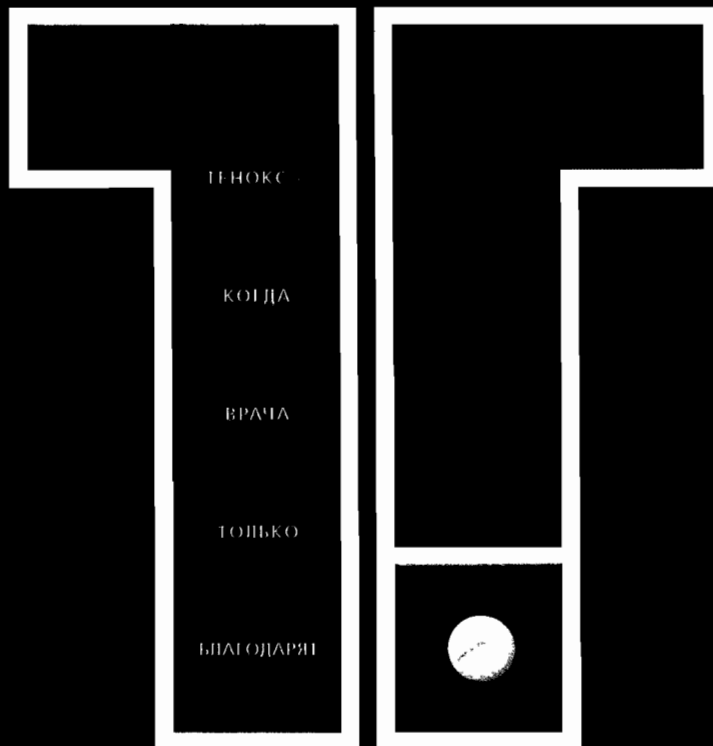
Рис. 5. График LOWESS, отражающий изменение процентного объема атеромы по сравнению с изменением величины артериального давления в группах комбинированного медикаментозного лечения.



Сплошная линия показывает постоянную связь, окруженную пунктирными линиями представляет 95% доверительный интервал. График LOWESS указывает на сглаживание графика разброса значений.

Тенокс®

амлодипин таблетки по 5 мг и 10 мг



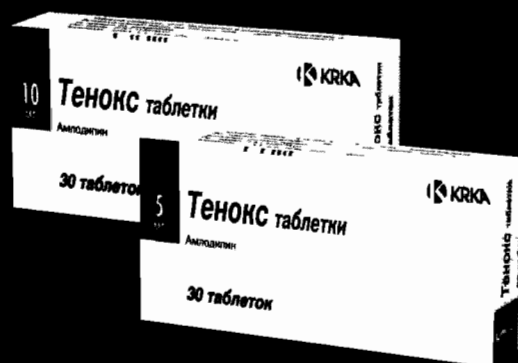
ДЛЯ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Показания: Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами). Стабильная и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

Способ применения и дозы: Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. Доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

Противопоказания: повышенная чувствительность к амлодипину.

Упаковка: 30 таблеток по 5 и 10 мг.



Несмотря на имеющиеся ограничения, настоящее исследование представляет новые важные данные о назначении антигипертензивных препаратов пациентам с ИБС и "нормальным" уровнем АД. У пациентов с ИБС, получающих "стандартную терапию" с широким использованием статинов и аспирина, дополнительное назначение амлодипина на протяжении 24 мес привело к относительному снижению частоты нежелательных тяжелых исходов на 31% (абсолютное снижение 5,6%). Проведение ВУЗИ выявило взаимосвязь степени снижения уровня АД и замедления прогрессирования атеросклероза. Это дает основание полагать, что оптимальный уровень АД для пациентов с ИБС должен быть еще ниже существующих стандартов. В связи с этим необходимо дальнейшее проведение более масштабных исследований по гипотензивной терапии у пациентов с ИБС и "нормальным" уровнем АД.

Литература

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 116–22.
2. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a metaanalysis [published correction appears in *Lancet*. 2002; 359: 360]. *Lancet* 2001; 358: 1305–15.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–64.
4. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
5. Fox KM, European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
6. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. PREVENT Investigators. Effect of amloдипине on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [published correction appears in *JAMA*. 2003; 290: 197]. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
8. Nissen SE, Tuzcu EM, Brown BG et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
9. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292–300.
10. Chambers JM, Cleveland WS, Kleiner B, Tukey PA. *Graphical Methods for Data Analysis*. Boston, Mass: Duxbury Press; 1983.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
12. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amloдипине after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amloдипине Restenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 592–9.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amloдипине: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
15. MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HL. Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships: an overview. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 274–82.
16. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.
17. Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amloдипине: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002; 165: 191–9.
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.

JAMA, November 10, 2004; 292(18): 2217–2226

Перевод Ю. Сыч, О. Колокольниковой

Эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы в патогенезе солечувствительной артериальной гипертензии

О.В. Федорова, А.Я. Багров

Национальный институт здоровья, Балтимор, Мериленд, США

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Более 40 лет назад было высказано предположение о том, что эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы играют важную роль в патогенезе солечувствительных форм артериальной гипертензии. Показано, что дигиталисподобные факторы образуются с адаптивной целью вызвать натрийурез путем угнетения Na⁺/K⁺-АТФазы в почечных канальцах. Чрезмерная продукция этих веществ, однако, приводит к угнетению Na⁺/K⁺-АТФазы в гладкомышечных клетках сосудов, что усугубляет вазоконстрикцию. У млекопитающих описаны эндогенные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы, относящиеся к классам карденолидов (эндогенный оубаин) и буфадиенолидов (маринобуфагенин). При экспериментальной солечувствительной гипертензии эндогенный оубаин в ЦНС путем активации ренин-ангиотензиновой системы стимулирует адренокортикальную продукцию маринобуфагенина (МБГ), являющегося натрийуретиком и вазоконстриктором. Исследование роли эндогенных дигиталисподобных гормонов может открыть новые возможности фармакологической терапии артериальной гипертензии.

Endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors in the pathogenesis of salt-sensitive arterial hypertension

O.V. Fedorova, A.Ya. Bagrov

Summary. More than 40 years ago it was suggested that endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors played an important role in the pathogenesis of salt-sensitive arterial hypertension. Since there has been much evidence for that digitalis-like factors form with the adaptive aim of causing natriuresis through Na⁺/K⁺-ATPase inhibition in the renal tubules. However, the excessive production of these substances leads to the inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase in vascular smooth muscle cells, which in turn enhances vasoconstriction. The mammalian endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors that belong to the classes of cardenolides (endogenous ouabain) and bufadienolides (marinobufagenin) are described. In experimental salt-sensitive hypertension, endogenous ouabain that activates the renin-angiotensin system stimulates in the central nervous system the adrenal cortical production of marinobufagenin that is a natriuretic and a vasoconstrictor. The investigation of a role of endogenous digitalis-like hormones may open up fresh opportunities for pharmacological therapy arterial hypertension.

Концепция натрийуретического гормона

Нарушение способности почек выводить ионы натрия является одной из причин развития солечувствительной артериальной гипертензии [1]. Повышение артериального давления в ответ на увеличение потребления хлорида натрия может опосредоваться различными регуляторными системами, в частности за счет ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы в гладкомышечных клетках сосудов эндогенным ингибитором дигиталисподобной природы.

L.Dahl [2] высказал гипотезу о том, что солечувствительная гипертензия может быть обусловлена повышенной продукцией гуморального фактора, реагирующего на ретенцию натрия и жидкости и вызывающего вазоконстрикцию. Позже H.deWardener [3], основываясь на многочисленных экспериментальных данных, пришел к заключению, что этим гуморальным медиатором солечувствительной гипертензии является эндогенное вещество с натрийуретической активностью. Поскольку транспортный белок и фермент Na^+/K^+ -АТФазы наружной клеточной мембраны клетки являются одной из ключевых систем, отвечающих за транспорт натрия в почках, H.deWardener предположил, что гипотетический натрийуретический гормон является ингибитором Na^+/K^+ -АТФазы по своим свойствам, сходным с дигиталисом [3–5].

В соответствии с концепцией натрийуретического гормона действие эндогенных дигиталисподобных факторов (ЭДПФ) направлено на поддержание водно-солевого баланса. Адаптивный эффект ЭДПФ заключается в увеличении натрийуреза за счет угнетения реабсорбции натрия в почечных проксимальных канальцах. Чрезмерное повышение уровня ЭДПФ в плазме крови приводит к развитию мальадаптивного эффекта – угнетению Na^+/K^+ -АТФазы в гладкомышечных клетках кро-

веносных сосудов, что в свою очередь усиливает вазоконстрикцию за счет активации Na/Ca -обменника вследствие повышения уровня внутриклеточного натрия [6]. В пользу этой точки зрения свидетельствуют данные о том, что у больных и у экспериментальных животных с различными формами артериальной гипертензии концентрация ЭДПФ в плазме крови коррелирует с показателями артериального давления [7].

Эндогенный оуабайн

Концепция натрийуретического гормона была основана на предположении о том, что основной функцией ЭДПФ является стимуляция натрийуреза путем ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы в почечных канальцах. Важными этапами в развитии этой теории явились открытие эндогенного оуабайнподобного фактора (ЭО) [8] (рис 1, А) и демонстрация роли этого фактора в развитии и поддержании некоторых экспериментальных форм гипертензии [9]. Однако оуабайн имеет высокое сродство к α_1/α_2 -изоформам Na^+/K^+ -АТФазы, в то время как в клетках почечных канальцев млекопитающих этот фермент представлен α_1 -изоформой, которая относительно мало чувствительна к ингибирующему действию оуабайна [10]. Кроме того, многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствовали о том, что продукция ЭО не стимулируется при состояниях, сопровождающихся увеличением объема циркулирующей жидкости [11, 12] и почечной ретенцией натрия [13]. Наоборот, уровень ЭО в плазме крови повышается при ограничении потребления хлористого натрия (sodium restriction) [13].

В то же время, несмотря на то что оуабайн не стимулируется высокосолевого диеты и скорее всего не является натрийуретическим гормоном в прямом смысле этого термина, существуют указания на важность роли мозго-

SCHWARZ
P H A R M A



Сердце под защитой

МОЭКС® 7,5
МОКСИПРИЛ

МОЭКС® 15
МОКСИПРИЛ ГИДРОХЛОРИД

SCHWARZ PHARMA AG
Россия, Москва, ул. Усачева 33/2, стр. 5
Тел. +7 095 9330282 • Факс +7 095 9330283
www.schwarzpharma.com
www.medi.ru

30 таблеток

вого ЭО в патогенезе солечувствительной гипертензии. H.Takahashi и соавт. [14, 15] показали, что центральное введение небольших доз оубаина повышает артериальное давление и стимулирует натрийурез. Примечательно, что гипертензивный эффект центрального введения оубаина связан с активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в ЦНС [16]. E.Leenen и соавт. [17] показали, что у спонтанно гипертензивных крыс и солечувствительных крыс линии Dahl эндогенный мозговой ЭО повышался в ответ на острую и хроническую солевую нагрузку. Прогипертензивный эффект оубаина, введенного интрацеребровентрикулярно, так же как и увеличение концентрации эндогенного мозгового ЭО при солевой нагрузке, сопровождается активацией РАС в ЦНС и последующей стимуляцией симпатической нервной системы [18, 19]. При солевой нагрузке, параллельно с увеличением концентрации мозгового ЭО, значительно возрастала способность плазмы крови ингибировать почечную Na^+/K^+ -АТФазу [20], при этом оубаинподобная иммунореактивность плазмы не менялась [21]. На основании этих данных можно было заключить, что существуют еще не идентифицированные эндогенные ингибиторы Na^+/K^+ -АТФазы (ЭДПФ).

Эндогенные буфадиенолиды

Одними из претендентов на роль натрийуретического гормона являются буфадиенолиды. Кардиотонические стероиды буфадиенолидной природы отличаются от карденолидов, к которым относится оубаин, наличием дважды ненасыщенного 6-членного лактонного кольца (рис. 1, Б). На протяжении нескольких десятилетий было известно, что некоторые представители класса земноводных, в частности жабы *Bufo Marinus*, могут производить стероиды группы буфадиенолидов. Эндогенный уровень буфадиенолидов у жаб возрастает при миграции из засушливых мест обитания в районы с повышенной влажностью [22]. Принимая во внимание тот факт, что кожа земноводных является важнейшим органом, участвующим в регуляции водно-солевого баланса, было выдвинуто предположение о том, что натриевый насос и буфадиенолиды являются физиологическими регуляторами транспорта натрия через кожу [23]. Было показано, что уровень буфадиенолидов в мозге и коже жаб *Bufo Marinus* меняется в соответствии с изменением содержания натрия в окружающей среде [24]. Таким образом, у земноводных буфадиенолиды действительно представляют собой натрийэкскреторный гормон – эндогенный дигиталисподобный ингибитор Na^+/K^+ -АТФазы, отвечающий за выведение натрия.

Эти наблюдения привели многих исследователей в этой области к предположению о существовании эндогенных буфадиенолидов у млекопитающих. Первыми продемонстрировали присутствие буфалин-иммунореактивных веществ у человека K.Kieval и соавт. [25] и A.Goto и соавт. [26]. Впоследствии эти данные были подтверждены другими исследователями [27, 28]. D.Lichtstein и соавт. [29] показали присутствие производных буфалина в хрусталике глаза млекопитающих и выдвинули предположение о роли этих веществ в развитии катаракты. B.Sich и соавт. [30] показали, что плазма крови и

надпочечники млекопитающих содержат материал, взаимодействующий с антителами к растительному буфадиенолиду просцилларидину А. В 1996 г. P.Hilton и соавт. [31] масс-спектрометрически идентифицировали вещество буфадиенолидной природы в плаценте человека. Позднее исследователи этой группы обнаружили присутствие буфадиенолидов в плазме крови у пациентов с увеличенным объемом циркулирующей жидкости [32].

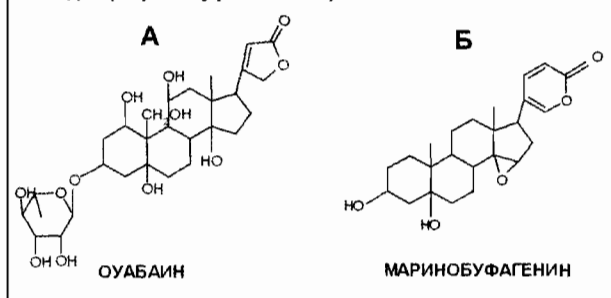
Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что один из циркулирующих ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы млекопитающих представлен маринобуфагенином (МБГ) – стероидом, первоначально обнаруженным у некоторых представителей класса земноводных. Данные о фармакологических свойствах яда жабы *Bufo Marinus*, в состав которого входит МБГ, позволили предположить, что именно этот стероид может претендовать на роль ЭДПФ [33, 34]. В серии исследований было показано, что один из компонентов яда жабы *Bufo Marinus* отвечает требованиям, предъявляемым к ЭДПФ млекопитающих: имея дигоксиподобную иммунореактивность, это вещество вызывало вазоконстрикцию, ингибировало Na^+/K^+ -АТФазу (натриевый насос) в некоторых сосудах и вызывало положительный инотропный эффект [33]. Позже это дигоксиподобное вещество было идентифицировано как ранее описанный у жаб буфадиенолид – МБГ [34] (см. рис. 1, Б).

Было показано [12, 35–37], что антитела к МБГ кросс-реагируют с ЭДПФ из плазмы крови и мочи человека и других млекопитающих. Увеличение объема циркулирующей жидкости, а также хроническое высокое потребление хлорида натрия вызывало повышение концентрации МБГ в плазме крови у нормотензивных крыс [37, 38].

Повышенный уровень МБГ-подобной иммунореактивности в плазме был выявлен у больных преэклампсией [39], а также при некоторых состояниях, сопровождающихся увеличением объема циркулирующей жидкости: эссенциальной гипертензии, первичном альдостеронизме и хронической почечной недостаточности [40]. Развитие застойной сердечной недостаточности у пациентов с диастолической артериальной гипертензией сопровождалось прогрессирующим повышением уровня МБГ в плазме крови. Уровень содержания МБГ у этих пациентов коррелировал со степенью тяжести сердечной недостаточности, с показателями систолической функции левого желудочка и с концентрацией предсердного натрийуретического гормона в плазме крови [41]. МБГ-иммунореактивное вещество, выделенное из человеческой мочи, по данным масс-спектрометрического анализа было идентично МБГ, полученному из яда жабы *Bufo Marinus* [42]. Недавно исследователями из группы H.Takahashi [43] было подтверждено присутствие МБГ в плазме крови человека.

Выделенный из яда жабы *Bufo Marinus* МБГ, взятый в концентрации, сопоставимой с уровнем этого гормона в плазме крови млекопитающих, вызывал сокращение изолированных легочных и мезентериальных артерий человека [37, 45]. Способность МБГ и оубаина ингибировать Na^+/K^+ -АТФазу сравнили на двух мембранных фракциях, полученных из грудного отдела аорты крысы [45]. Одна мембранная фракция состояла преимущественно из периваскулярных нервных окончаний и содержала в основном α_3 -изоформу Na^+/K^+ -АТФазы. IC_{50} для оубаина и МБГ в этой мембранной фракции составили 1 нмоль/л и 0,5 мкмоль/л соответственно. Другая мембранная фракция, сарколемма, была представлена преимущественно α_1 -изоформой Na^+/K^+ -АТФазы. IC_{50} для оубаина и МБГ на этой мембранной фракции были 0,1 мкмоль/л и 10 нмоль/л соответственно [45]. Таким образом, МБГ действовал как селективный ингибитор α_1 -изоформы Na^+/K^+ -АТФазы, той самой изоформы, которой представлен натриевый насос почечных канальцев. В соответствии с этими наблюдениями находятся данные экспериментов, показывающих, что МБГ в физиологических концентрациях (1–10 нмоль/л) активно

Рис. 1. Структура карденолидов (оубаин – А) и буфадиенолидов (маринобуфагенин – Б).



угнетает почечную оубаиннечувствительную Na^+/K^+ -АТФазу крысы [46]

Эндогенный дигиталис у крыс линии Dahl при солевых нагрузках

Указания на существование прогипертензивного натрийуретического гормона были получены в экспериментах, проведенных L.Dahl и соавт. [2] на крысах с наследственной предрасположенностью к солечувствительной артериальной гипертензии (линия Dahl-S). У крыс линии Dahl при повышенном потреблении хлорида натрия прогрессивно развивается гипертензия. По мере развития гипертензии у животных в 6 раз возрастает почечная экскреция МБГ [47]. Внутривенное введение антител к МБГ животным на фоне прогрессирующей гипертензии вызвало существенное снижение артериального давления [47]. В то же время введение антиоубаиновых антител подобного эффекта не вызывало [47]. Можно заключить, что повышенное артериальное давление при солечувствительной гипертензии поддерживается повышенной концентрацией МБГ в плазме крови. Из мочи гипертонических крыс линии Dahl был препаративно выделен МБГ-подобный иммунореактивный материал, который, по данным хроматографического анализа, был идентичен выделенному из яда жабы *Bufo Marmoratus* МБГ и действовал как активный ингибитор почечной Na^+/K^+ -АТФазы [48]. Таким образом, эндогенный МБГ отвечает двум главным требованиям к циркулирующему натрийуретическому гормону: это вещество участвует в повышении артериального давления и действует как селективный ингибитор почечной Na^+/K^+ -АТФазы.

В экспериментах на крысах линии Dahl была исследована динамика изменений центрального и периферического уровня ЭО и МБГ при хронической и острой солевой нагрузке [46, 47]. В обоих экспериментах после кратковременного повышения ЭО в гипофизе, надпочечниках и плазме крови происходит постепенное нарастание концентрации МБГ в плазме крови и его выведение почками [46, 47]. Подобная последовательность событий позволяет предположить существование причинно-следственной связи между быстрым и кратковременным увеличением концентрации ЭО и устойчивым повышением уровня МБГ, т.е. что мозговой ЭО стимулирует выработку МБГ. Эту гипотезу подтверждают данные экспериментов, в которых введение антиМБГ-антител до солевой нагрузки приводило к исчезновению гипертензивного эффекта у крыс линии Dahl, но не повлияло на повышение уровня мозгового ЭО, в то время как антиоубаиновые антитела в тех же условиях существенно снижали экскрецию МБГ почками.

Участие ренин-ангиотензиновой системы во взаимодействии центрального и периферического ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы

В течение многих лет считалось, что при увеличении потребления хлорида натрия активность РАС снижается, вследствие чего объемзависимую солечувствительную гипертензию часто называли "низкорениновой гипертензией". И хотя, действительно, на фоне солевой нагрузки активность ренина в плазме снижается, все большее количество наблюдений свидетельствует об активации тканевой РАС при солечувствительной гипертензии. Так, была неоднократно показана эффективность ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (А-рецепторов) у гипертензивных крыс линии Dahl, при том что активность ренина в плазме у этих животных понижена [49, 50]. На этой же экспериментальной модели солечувствительной гипертензии было показано, что диета с высоким содержанием хлорида натрия приводит к значительному повышению уровня ангиотензиногена и 3,5-кратному увеличению числа А₁-рецепторов в аорте при отсутствии изменений концентрации ангиотензина II (АII) в плазме крови [51]. В другом исследовании [52]

было показано, что солевая нагрузка вызывает у крыс линии Dahl значительное повышение уровня АII в почках. Наконец, как было показано Fleenor и соавт. [17], вызванная ЭО активация мозговой РАС при солевой нагрузке приводила к повышению артериального давления как у крыс линии Dahl, так и у спонтанно гипертензивных крыс. Таким образом, угнетение активности ренина в плазме крови может сопровождаться активацией РАС в тканях. Недавние клинические исследования [53] также показывают, что солевая нагрузка активирует РАС в тканях сердечно-сосудистой системы.

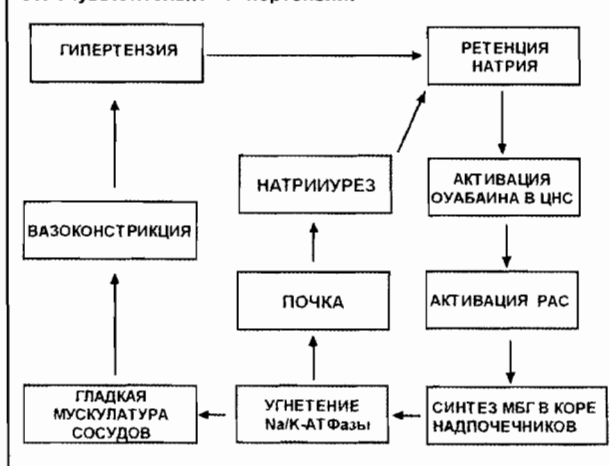
Основываясь на том, что у крыс линии Dahl при солевых нагрузках преходящая стимуляция мозгового ЭО предшествует повышению циркулирующего МБГ [46, 47] и что предварительное введение животным антиоубаиновых антител предотвращало стимуляцию МБГ и гипертензию [47], была выдвинута гипотеза о том, что мозговая РАС может быть фактором, связывающим центральный (ЭО) и периферический (МБГ) ингибиторы натриевого насоса. Известно, что клетки коры надпочечников способны производить МБГ [54]. Было предположено, что активация РАС в мозге и коре надпочечников и, возможно, активация симпатической нервной системы могут являться связующим звеном между центральным ЭО и периферическим МБГ.

Эта гипотеза получила подтверждение в следующем эксперименте. На крысах линии Dahl был исследован эффект острой солевой нагрузки на артериальное давление, уровень центрального и периферического ЭО, на содержание АII в гипофизе и надпочечниках, а также на концентрацию норадреналина и МБГ в плазме крови и активность натриевого насоса в мозговом веществе почек [55]. Солевая нагрузка вызывала краткосрочное повышение ЭО в гипокампе и гипофизе с последующим преходящим повышением АII в гипофизе и норадреналина в плазме и увеличением содержания АII в коре надпочечников. Одновременно у животных происходило стойкое повышение экскреции МБГ, активность натриевого насоса в почках была угнетена на 45%, а артериальное давление повышалось на 35 мм рт.ст. Предварительное введение животным антиоубаиновых или антиМБГ-поликлональных антител предотвращало повышение артериального давления и угнетение натриевого насоса в почках [55]. Примечательно, что предварительное введение антиоубаиновых антител также предотвращало повышение АII в гипофизе и в коре надпочечников и приводило к снижению экскреции МБГ. АнтиМБГ-антитела, напротив, не влияли на уровень мозгового ЭО и АII. В дополнительном эксперименте на первичной культуре клеток из коры надпочечников крыс линии Dahl было показано, что АII в низкой концентрации (1 нмоль/л) удваивает продукцию МБГ. Этот эффект АII полностью предотвращался антагонистом А₁-рецепторов лозартаном. Таким образом, в ответ на острую солевую нагрузку мозговой ЭО стимулирует продукцию МБГ клетками коры надпочечников посредством активации не только мозговой, но и периферической РАС. МБГ ингибирует почечный натриевый насос и Na^+/K^+ -АТФазу гладкомышечных клеток сосудов, таким образом принимая участие в повышении артериального давления, т.е. ведет себя как натрийуретический гормон. Последовательность описанных событий схематично представлена на рис. 2.

Заключение

Исследования эндогенных ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы и развитие концепции натрийуретического гормона как важного фактора в патогенезе гипертензии показало полное соответствие экспериментальных данных первоначальным предположениям L.Dahl, H.DeWarden, M.Blaustein и других исследователей [3, 4]. В действительности ни один, а несколько эндогенных факторов, сложным образом взаимодействуя друг с другом на разных уровнях, опосредуют эффекты, ожидаемые от на-

Рис. 2. Эндогенные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы в патогенезе солечувствительной гипертензии.



триуретического гормона что открывает новые возможности в профилактике и лечении артериальной гипертензии

Как описано выше введение животным антител к МБГ предотвращало вызванное солевыми нагрузками повышение артериального давления. В течение последних 25 лет описано более 10 случаев успешного применения аффинно-очищенных антител к дигоксину (DIGIBIND) у больных преэклампсией [56–57]. DIGIBIND был разработан для лечения тяжелых случаев передозировки препаратами наперстянки. При преэклампсии DIGIBIND связывая циркулирующий ЭДПФ приводит к снижению артериального давления [56–57]. Повышение ЭДПФ в плазме крови при преэклампсии опосредовано МБГ в большей степени чем ЭО [39]. В эксперименте на беременных крысах с гипертензией вызванной избыточным потреблением соли и сопровождающейся повышением продукции МБГ введение животным антител к МБГ приводило к стойкому антигипертензивному эффекту [58]. Применение антител к ЭДПФ может стать одним из подходов к лечению не только преэклампсии но и других состояний например гипертонических кризов

Одним из перспективных направлений в лечении осложнений сахарного диабета является разработка препаратов угнетающих активность протеинкиназы C, [59]. Известно что фосфорилирование Na⁺/K⁺-АТФазы протеинкиназой C повышает аффинность фермента к МБГ [60] а угнетение протеинкиназы C, наоборот, снижает чувствительность Na⁺/K⁺-АТФазы к МБГ [61]. Соответственно лечение гипертензивных крыс линии Dahl циклопанином вызывающим угнетение протеинкиназы C наряду с выраженным антигипертензивным эффектом сопровождалось значительным снижением чувствительности Na⁺/K⁺-АТФазы из сарколеммы левого желудочка к МБГ [62].

Возможность антагонизма ЭДПФ также открывает использование блокаторов 'дигиталисных рецепторов'. Таким препаратом является PST2238 проходящий в настоящее время клинические испытания [63]. Также определенная способность к конкуренции с ЭДПФ за рецепторный участок Na⁺/K⁺-АТФазы обладают антагонисты альдостерона [64].

Литература

- 1 Folkow B Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1992; 62: 347–504.
- 2 Dahl LK Knudsen KD Iu et al. Humoral transmission of hypertension. Evidence from parabiosis. *Circ Res* 1969; 24: 21–33.
- 3 DeWarden HF Clarkson EM Concept of natriuretic hormone. *Physiol Rev* 1965; 65: 658–759.
- 4 Buckalew VM Endogenous digitalis like factors. An historical overview. *Front Biosci* 2005; 10: 2325–34.
- 5 Gruber KA Whitaker JM Buckalew VM Endogenous digitalis like substance in plasma of volume expanded dogs. *Nature* 1980; 287: 743–5.

- 6 Blaustein MP Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension. Assessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: 167–73.
- 7 Hamlyn JM Ringel R Schaeffer J Levinson PD Hamilton BP Koussak A Blaustein MP A circulating inhibitor of Na⁺/K⁺-ATPase associated with essential hypertension. *Nature* 1982; 300: 650–2.
- 8 Hamlyn JM Blaustein MP Boua S DuCharme DW Harris DW Mandel F Mathews WR Ludens JH Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 6259–63.
- 9 Hamlyn JM Manunta P Ouabain, digitalis-like factors and hypertension. *Hypertens* 1992; 10: 99–111.
- 10 Blanco G Mercer RW Isozymes of the Na⁺/K⁺-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. *Am J Physiol* 1988; 275: 633–50.
- 11 Ludens JH Clark MA Kolbasa KP Hamlyn JM Digitalis-like factor and ouabain-like compound in plasma of volume expanded dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 38–41.
- 12 Bagroti A Fedorot OV Dimitrieu RI French AW Anderson DE Plasma marmosetouabain-like and ouabain-like immunoreactivity during saline volume expansion in anesthetized dogs. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 296–305.
- 13 Manunta P Messaggio E Ballabeni F Sciarone MT Lanzani C Feriandi M Hamlyn JM Cusi D Galletti F Bianchi G Salt Sensitivity Study Group of the Italian Society of Hypertension Plasma ouabain-like factor during acute and chronic changes in sodium balance in essential hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 198–203.
- 14 Takahashi H Iyoda I Takeda K Okajima H Sasaki S Yoshimura M Nakagawa M Iuchi H Centrally induced vasopressor responses to ouabain are augmented in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1984; A6: 1499–515.
- 15 Iyoda I Takahashi H Lee IC Okajima H Inoue A Sasaki S Takeda K Yoshimura M Iuchi H Cardiovascular and sympathetic responses to ouabain injected into the hypothalamus in rats. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 294–8.
- 16 Takahashi H Matsusaka M Ikegaki I Nishimura M Yoshimura M Yamada Y Sano Y Brain renin-angiotensin system and the hypothalamus digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitor in rats. *Clin Exp Hypertens* 1988; A10: 1285–7.
- 17 Leenen FHH Ruzicka M Huang BS The brain and salt sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 129–35.
- 18 Huang BS Leenen FHH Sympathoexcitatory and pressor responses to increased brain sodium and ouabain are mediated via brain ANG II. *Am J Physiol* 1996; 270: 275–80.
- 19 Huang BS Leenen FHH Both brain angiotensin II and ouabain contribute to sympathoexcitation and hypertension in Dahl S rats on high salt intake. *Hypertension* 1998; 32: 1028–33.
- 20 Leenen FHH Harmsen E Yu H Dietary sodium and central is peripheral ouabain-like activity in Dahl salt sensitive vs salt resistant rats. *Am J Physiol* 1994; 267: 1969–20.
- 21 Wang H Leenen FHH Brain sodium channels and central sodium induced increases in brain ouabain-like compound and blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21: 1519–24.
- 22 Flör JS Maratos-Flier E Pallotta JA McIsaac D Endogenous digitalis-like activity in the plasma of the toad *Bufo marinus*. *Nature* 1979; 279: 341–3.
- 23 Flör JS Edwards MW Daly JW Myers CW Widespread occurrence in frogs and toads of skin compounds interacting with the ouabain site of Na⁺/K⁺-ATPase. *Science* 1980; 208: 503–5.
- 24 Lichtstein D Gati I Babila T Katz U Effect of salt acclimation on digitalis-like compounds in the toad. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1073: 65–8.
- 25 Kiet al RS Butler VP Derjugin F Brucning RC Rosen MR Cellular electrophysiological effects of vertebrate digitalis-like substances. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 637–43.
- 26 Goto A Yamada K Ishii M Sugimoto I Yoshioka M Immunoreactivity of endogenous digitalis-like factors. *Biochem Pharmacol* 1991; 41: 1261–3.
- 27 Pansani AS Bufalin radioimmunoassays in search of the endogenous digitalis-like substance. *J Immunol* 1994; 153: 91–91.
- 28 Oda M Kurosawa M Yamazaki S Tanaka S Akizawa T Ito K Maeda M Yoshida T Determination of bufalin-like immunoreactivity in serum of humans and rats by time-resolved fluoroimmunoassay for using a monoclonal antibody. *J Clin Sci* 2001; 68: 1107–17.
- 29 Lichtstein D Gati I Samuelov S Berson D Roisman Y Landau L Deutsch J Identification of digitalis-like compounds in human catenactous lenses. *Eur J Biochem* 1993; 216: 261–8.
- 30 Sich B Kirch U Tepel M Zidek W Schonek W Pulse pressure correlates in humans with a procardiolin A immunoreactive compound. *Hypertension* 1996; 27: 1073–7.
- 31 Hilton PJ White RW Lord GA Garner CV Gordon DB Hilton MJ Form IG McKinnon W Ismail FM Keenan M Jones K Moirden WE An inhibitor of the sodium pump obtained from human placenta. *Lancet* 1996; 348: 303–5.
- 32 McKinnon W Lord GA Form IG Hilton PJ Circulating sodium pump inhibitors in fetal volume expanded humans. *Hypertens* 2003; 21: 2315–21.
- 33 Bagroti A Fedorot OV Roukozatka NI Ukhaniot A W Zhabko EP Digitalis-like and vasoconstrictor properties of endogenous digoxin-like factor from *Bufo marinus* toad. *Eur J Pharmacol* 1993; 234: 165–72.

- 34 Bagrov AY, Roukoyatkina NI, Dmitrieva RI, Pinaev AG, Fedorova OV Effects of two endogenous digitalis-like factors, ouabain and marmobufagenin in isolated rat aorta *Eur J Pharmacol* 1995, 274 151–8
- 35 Bagrov AY, Fedorova OV, Austin JL, Dmitrieva RI, Anderson DE Endogenous marmobufagenin-like immunoreactive factor and Na^+/K^+ -ATPase inhibition during voluntary hypoventilation *Hypertension* 1995, 26 781–8
- 36 Bagrov AY, Dmitrieva RI, Fedorova OV, Kazakov GP, Roukoyatkina NI, Shpen VM Endogenous marmobufagenin-like immunoreactive substance. A possible endogenous Na^+/K^+ -ATPase inhibitor with vasoconstrictor activity *Am J Hypertens* 1996, 9 982–90
- 37 Fedorova OV, Doris PA, Bagrov AY Endogenous marmobufagenin-like factor in acute plasma volume expansion *Clin Exp Hypertens* 1998, 20 581–91
- 38 Fedorova OV, Anderson DE, Lakatta EG, Bagrov AY Interaction of high sodium chloride intake and psychosocial stress on endogenous ligands of the sodium pump and blood pressure in normotensive rats *Am J Physiol* 2001, 281 352–8
- 39 Lopatin DA, Alilamazian EK, Dmitrieva RI, Shpen VM, Fedorova OV, Doris PA, Bagrov AY Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia *J Hypertens* 1999, 17 1179–87
- 40 Gonick HC, Ding Y, Vaziri ND, Bagrov AY, Fedorova OV Simultaneous measurement of marmobufagenin, ouabain and hypertension-associated protein in various disease states *Clin Exp Hypertens* 1998, 20 617–27
- 41 Fridman AI, Matveev SA, Agalakova NI, Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY Marmobufagenin, an endogenous ligand of α , Na^+/K^+ -ATPase, is a marker of congestive heart failure severity *J Hypertens* 2002, 20 1189–94
- 42 Bagrov AY, Fedorova OV, Dmitrieva RI, Howald WN, Hunter AP, Kuznetsova EA, Shpen VM Bufodienolide nature of endogenous inhibitor of Na^+/K^+ -ATPase in the urine from patients with acute myocardial infarction *Hypertension* 1998, 31 1097–103
- 43 Komiyama Y, Dong XH, Nishimura N, Masaki H, Yoshika M, Masuda M, Takabashi H A novel endogenous digitalis, telocmobufagin, exhibits elevated plasma levels in patients with terminal renal failure *Clin Biochem* 2005, 38 36–45
- 44 Bagrov AI, Fedorova OV Effects of two putative endogenous digitalis-like factors, marmobufagenin and ouabain, on the Na^+/K^+ pump in human mesenteric arteries *J Hypertens* 1998, 16 1953–8
- 45 Fedorova OV, Bagrov AY Inhibition of Na^+/K^+ -ATPase from rat aorta by two endogenous Na^+/K^+ pump inhibitors, ouabain and marmobufagenin. Evidence of interaction with different α -subunit isoforms *Am J Hypertens* 1997, 10 929–35
- 46 Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY Endogenous Na^+/K^+ pump ligands are differentially regulated during acute NaCl loading of Dahl rats *Circulation* 2000, 102 3009–14
- 47 Fedorova OV, Talan MI, Agalakova NI, Lakatta EG, Bagrov AY An endogenous ligand of α , sodium pump, marmobufagenin, is a novel mediator of sodium chloride dependent hypertension *Circulation* 2002, 105 1122–7
- 48 Fedorova OV, Kolodkin NI, Agalakova NI, Lakatta EG, Bagrov AY Marmobufagenin, an endogenous α , sodium pump ligand, in hypertensive Dahl salt-sensitive rats *Hypertension* 2001, 37 (2) 462–6
- 49 de Simone G, Devereux RB, Camargo MJ, Wallerson DC, Sealey JE, Laragh JH Reduction of development of left ventricular hypertrophy in salt-loaded Dahl salt-sensitive rats by angiotensin II receptor inhibition. *Am J Hypertens* 1996, 9 216–22
- 50 Yoneda H, Toriumi W, Ohmachi Y, Okumura F, Fujimura H, Nishiyama S Involvement of angiotensin II in development of spontaneous nephrosis in Dahl salt-sensitive rats *Eur J Pharmacol* 1998, 362 213–9
- 51 Tamura K, Chiba E, Yokoyama N, Sumida Y, Yabana M, Tamura N, Takasaki I, Takagi N, Ishii M, Horiuchi M, Umemura S Renin-angiotensin system and fibronectin gene expression in Dahl l-variant salt-sensitive and salt-resistant rats *J Hypertens* 1999, 17 81–9
- 52 Kobori H, Nishiyama A, Abe Y, Navar LG Enhancement of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats on high salt diet *Hypertension* 2003, 41 592–7
- 53 Boddi M, Poggesi L, Coppo M, Zarone M, Sacchi S, Tania C, Neri Semerari NG Human vascular renin-angiotensin system and its functional changes in relation to different sodium intakes *Hypertension* 1998, 31 836–42
- 54 Dmitrieva RI, Bagrov AY, Lalli E, Sassone-Corsi P, Stocco D, Doris PA Mammalian bufodienolide is synthesized from cholesterol in the adrenal cortex by a pathway which is independent of cholesterol side-chain cleavage *Hypertension* 2000, 36 442–8
- 55 Fedorova OV, Agalakova NI, Zhuravina IA, Talan MI, Lakatta EG, Bagrov AY Angiotensin II (ATII) mediated cross-talk between central and peripheral sodium pump inhibitors in NaCl loaded Dahl-S rats *J Hypertens* 2004, 22 (2) 64
- 56 Adani D, Hunsbaw A, Russell G, Rose J, Veille J, Buckalew V Effects of Fab digoxin-specific antibodies on mean arterial pressure in severe preeclampsia *Am J Hypertens* 1997, 10 11A
- 57 Goodlin RC Antidigoxin antibodies in eclampsia *New Engl J Med* 1988, 318 518–9
- 58 Fedorova OV, Kolodkin NI, Agalakova NI, Namikas AR, Bzhelyansky A, St-Louis J, Lakatta EG Bagrov AY Antibody to marmobufagenin lowers blood pressure in pregnant rats on a high NaCl intake *J Hypertens* 2005, 23 835–42
- 59 Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Creager MA Inhibition of protein kinase C β prevents impaired endothelium-dependent vasodilation caused by hyperglycemia in humans *Circ Res* 2002, 90 107–11
- 60 Fedorova OV, Dorofeeva NA, Lopatin DA, Lakatta EG, Bagrov AY Phorbol diacetate potentiates Na^+/K^+ -ATPase inhibition by a putative endogenous ligand, marmobufagenin *Hypertension* 2002, 39 298–302
- 61 Bagrov AY, Dorofeeva NA, Lopatin DA, Fedorova OV, Lakatta EG, Droy-Lefaux M-T Cicletamine reverses vasoconstriction induced by a putative endogenous Na^+/K^+ ATPase ligand, marmobufagenin, via protein kinase C dependent mechanism *J Hypertens* 2000, 18 209–15
- 62 Fedorova OV, Talan MI, Agalakova NI, Droy Lefaux M-T, Lakatta EG, Bagrov AY Reduction in myocardial PKC β , Na^+/K^+ -ATPase sensitivity to marmobufagenin and blood pressure in response to cicletamine *Hypertension* 2003, 41 505–11
- 63 Ferrari P, Ferrandi M, Tripodi G, Torielli L, Padoani G, Mmoth E, Meloni P, Bianchi G PST 2238 A new antihypertensive compound that modulates Na^+/K^+ -ATPase in genetic hypertension *J Pharmacol Exp Ther* 1999, 288 1074–83
- 64 Semplicini A, Serena L, Valle R, Ceolotto G, Felice M, Fontebasso A, Pessina AC Ouabain-inhibiting activity of aldosterone antagonists *Steroids* 1995, 60 110–3

Оценка эффективности терапии симвастолом у больных ишемической болезнью сердца

О.Д.Беляева, Е.В.Волкова, Н.В.Хромова, Н.В.Морошкина, О.И.Игнатьева, Е.Г.Сергеева, О.А.Беркович
Кафедра факультетской терапии им. Т.Ф.Ланга СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

За последние годы представления о механизмах атерогенеза существенно расширились. Выделение понятия о дисфункции эндотелия изменило привычные взгляды на патогенез этого процесса и на подходы к терапии. Дисфункция эндотелия – важнейший и первый этап развития атеросклеротического процесса – сегодня рассматривается как самостоятельный объект медикаментозной коррекции [14].

В настоящее время в литературе все чаще используется термин “единый сердечно-сосудистый континуум”, под которым понимают своеобразный порочный круг непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска к основным заболеваниям, их осложнениям и гибели пациента. Для успешного лечения больных целесообразно воздействовать на более ранние звенья этой цепи, и в связи с этим продолжается поиск все новых факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) [4].

Одной из наиболее частых причин, инициирующих нарушение функции эндотелия, является гиперхолестеринемия, поэтому гиполипидемические препараты, и прежде всего ингибиторы гидроксигидрокси-метил-глутарил-КоА-редуктазы, составляют основу патогенетической терапии атеросклероза, а также входят в состав комплексной терапии больных ИБС, направленной на снижение риска развития сердечно-сосудистых событий [5]. Улучшение функционального состояния эндотелия сосудов на фоне терапии статинами связывают не только с основным действием, но и с плеотропными эффектами. Плеотропными называются клинические эффекты, не связанные с основным механизмом действия, или иначе с основным назначением данного лекарства. К таким эффектам относятся сохранение и восстановление барьерной функции эндотелия, увеличение выработки оксида азота (NO) и как следствие вазодилатация, уменьшение агрегации тромбоцитов, тромбогенности, активация фибринолиза, уменьшение гипертрофии левого желудочка, антипролиферативный (по отношению к гладкомышечным клеткам), противовоспалительный, антиаритмический, антихолелитиазный и некоторые другие эффекты [2] (Laufs и соавт., 1998). Многие из этих свойств являются общими для всех статинов, хотя и существуют индивидуальные различия как в числе плеотропных эффектов, так и в степени их выраженности. Некоторые свойства обусловлены и гиполипидемическим, и плеотропным механизмами действия статинов. При исследовании эффективности терапии другими гиполипидемическими препаратами, например фибратами или никотиновой кислотой, подобных эффектов не наблюдалось [2].

Наряду с уже известными факторами риска ИБС в настоящее время большое внимание уделяется роли гомо-

цистеина (ГЦ) в увеличении риска развития острых коронарных событий. Во многих исследованиях доказано, что гипергомоцистеинемия увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС и инфаркта миокарда (ИМ), что позволило рассматривать ГЦ как независимый фактор риска ИБС [8]. Согласно современным представлениям о дисфункции эндотелия, гипергомоцистеинемия наряду с хорошо известными факторами является одной из причин, приводящих к нарушению функции эндотелия [9].

В настоящее время в литературе появились данные о том, что статины способны уменьшать дисфункцию эндотелия, вызванную гипергомоцистеинемией, что может рассматриваться как еще один, неизвестный ранее, нелипидный эффект статинов [20].

В связи с вышесказанным представляется интересным изучить степень выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией в зависимости от уровней ГЦ плазмы крови, а также оценить влияние симвастатина на функциональное состояние эндотелия у этих больных.

Цель нашего исследования – изучить липидные и нелипидные эффекты симвастатина (симвастол) его влияние на показатели липидного спектра, функционального состояния эндотелия, агрегационной способности тромбоцитов, а также на уровни фибриногена и ГЦ у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включено 20 мужчин, больных ИБС. Критерии включения в исследование: наличие документированной ИБС (стабильная стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз), уровень общего холестерина (ОХС) более 5 ммоль/л, содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 3 ммоль/л, концентрация триглицеридов (ТГ) не более 3,5 ммоль/л. Диагноз ИМ у всех больных верифицирован на основании клинических и анамнестических данных, данных эхокардиографии, закономерных изменений электрокардиограммы, лабораторных показателей. Пациенты включались в исследование не ранее чем через 6 мес после развития ИМ.

Все больные получали симвастатин (симвастол, “Гедон Рихтер-Рус”) в дозе 10–20 мг в сутки. Длительность терапии составила 6 нед. Пациенты обследовались до начала и после завершения терапии. Тем больным, у которых через 3 нед от начала терапии уровень ХС ЛПНП не достигал 3 ммоль/л, дозу препарата увеличивали до 20 мг в сутки.

Уровень фибриногена плазмы крови оценивали с помощью гравиметрического метода (ТВ Вавилова и соавт., 1999).

Показатели липидного обмена у больных ИБС на фоне терапии симвастолом

Показатель	До терапии	На фоне терапии (через 6 нед)	Достоверность различий (p)
ОХС, ммоль/л	6,3±0,1	5,2±0,1	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,1	3,01±0,1	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,06	1,4±0,1	Нд
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,7±0,06	0,7±0,07	Нд
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,1	1,4±0,1	Нд
КА	3,9±0,3	2,7±0,2	0,001

Примечание. Нд – недостоверно. КА – коэффициент атерогенности.

Количество десквамированных эндотелиоцитов плазмы крови определялось методом J.Hladovec (1978).

Агрегационная способность тромбоцитов определялась спектрофотометрическим методом по J.Born в модификации O'Brein (1968) на анализаторе агрегации тромбоцитов AT-02. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовался раствор аденозиндифосфата в концентрациях 1×10^{-5} и 1×10^{-6} .

Уровень ГЦ плазмы крови определялся методом хроматографического анализа со структурным детерминированием.

Эндотелийзависимая вазодилатация оценивалась по результатам пробы с реактивной гиперемией (D.Celermajer и соавт., 1992).

Толщина комплекса интима – медиа общей сонной артерии определялась доплерографическим методом. Ультразвуковые исследования выполнены на ультразвуковом аппарате Vingmed 800 CFM Sonotron.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических пакетов Statistica ver. 5.5 и SPSS ver. 10.5.

Результаты

Показатели липидного обмена у больных ИБС, включенных в исследование, представлены в таблице. Среднее значение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии было значительно ниже нормы и составило $3,5 \pm 1,3\%$. У здоровых мужчин этот показатель более 10% [1]. Уровень фибриногена у обследованных пациентов в пределах нормальных значений – $3,1 \pm 0,2$ г/л. Средний уровень ГЦ плазмы у этих больных до начала терапии был высоким – $18,1 \pm 2,0$ мкмоль/л. По данным литературы, нормальными значениями гомоцистеина принято считать его уровень от 5 до 15 мкмоль/л [18].

Количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов у больных ИБС было достоверно больше, чем у здоровых мужчин, и составило $7,4 \pm 0,9$ кл/100 мкл, в норме этот показатель колеблется от 2 до 4 кл/100 мкл [1].

На фоне приема симвастола наблюдалось достоверное снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности. Уровни ТГ, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) практически не изменились. Изменения показателей липидного спектра на фоне терапии симвастолом представлены в таблице.

Пяти из 20 пациентов через 3 нед от начала терапии доза препарата была увеличена до 20 мг в сутки. За 6 нед терапии у 11 больных достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП (менее 3,0 ммоль/л) и у 6 пациентов отмечено снижение ЛПНП без достижения целевого уровня.

За время терапии отмечалась хорошая переносимость препарата, ни у одного из больных не наблюдалось каких-либо побочных эффектов.

Терапия симвастолом сопровождалась улучшением функционального состояния эндотелия, достоверно снизилось количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов с $7,4 \pm 0,9$ до $5,9 \pm 0,6$ кл/100 мкл ($p=0,05$), наблюдалась тенденция к увеличению ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией с $3,5 \pm 1,3$ до $6,7 \pm 2,1\%$, достоверно снизился уровень фибриногена с $3,1 \pm 0,2$ до $2,8 \pm 0,2$ г/л ($p=0,03$). Кроме того, на фоне приема препарата отмечалось достоверное снижение агрегационной активности тромбоцитов: максимальной скорости агрегации ($V_{\max}$) с $0,23 \pm 0,03$ до $0,17 \pm 0,03\%/с$ ($p=0,04$) и максимальной интенсивности агрегации с $56,7 \pm 7,8$ до $27,0 \pm 5,1\%$ ($p=0,03$). После завершения терапии достоверных изменений уровня ГЦ не наблюдалось.

Кроме того, при проведении корреляционного анализа установлены положительные корреляционные связи между уровнем ГЦ и $V_{\max}$ тромбоцитов ($r=0,54$; $p=0,02$), уровнем ГЦ и уровнем фибриногена крови ($r=0,49$; $p=0,03$), а также отрицательная корреляционная связь между уровнем ГЦ и ЭЗВД плечевой артерии ($r=-0,57$; $p=0,025$).

СИМВАСТОЛ®

Симвастатин, таблетки покрытые оболочкой по 10 и 20 мг



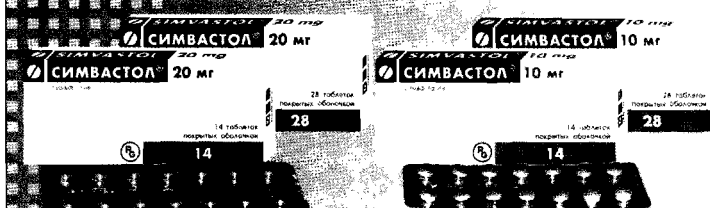
■ Быстрое достижение целевого уровня холестерина при гиперлипидемии и ИБС.

■ Замедление прогрессирования коронарного атеросклероза.

■ Профилактика инфаркта миокарда.

■ Профилактика инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения.

■ Снижение риска общей смертности.



ЗАО ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС

Московский офис: 123001, г. Москва, Б. Козихинский, д. 27, стр. 1

Тел./факс: (095) 299 4083, 926 5099

Фармацевтический завод: 140342, Московская обл.,

Егорьевский р-н, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

Тел./факс: (095) 788 8630

Обсуждение

В данной работе у 20 мужчин, больных ИБС, оценены показатели липидного спектра, функционального состояния эндотелия, агрегационная способность тромбоцитов и уровень ГЦ плазмы крови до начала и после завершения 6-недельной терапии симвастолом.

Функциональное состояние эндотелиального слоя сосудов играет ключевую роль в патогенезе атеросклеротического процесса. Эндотелий представляет собой не просто механический барьер между циркулирующей кровью и сосудистой стенкой – это активная ткань, продуцирующая вазоактивные вещества, различные медиаторы и их ингибиторы, баланс между которыми защищает сосудистую стенку от повреждения. Эндотелий оказывает регулирующее действие на факторы роста, влияющие на пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [25].

В норме эндотелиальные клетки препятствуют адгезии клеток циркулирующей крови к поверхности сосудов, а также обладают антитромботическими и фибринолитическими свойствами [16, 19, 22]. Кроме того, эндотелиальному барьеру принадлежит важнейшая роль в транспорте и модификации липопротеинов [30, 32].

К главным вазоактивным субстанциям, выделяемым эндотелием, относится NO, который приводит к увеличению просвета артерий и артериол коронарного русла и соответственно коронарного кровотока. Дисфункция эндотелия и снижение его дилатирующей функции связаны прежде всего со снижением синтеза и выделения NO. Снижение ЭЗВД плечевой артерии, оцениваемое в пробе с реактивной гиперемией, свидетельствует о нарушении функции эндотелия и может быть обусловлено уменьшением синтеза NO в условиях гиперхолестеринемии [11, 26]. Наличие дисфункции эндотелия у больных ИБС с гиперхолестеринемией подтверждено и в нашей работе. У пациентов было выявлено снижение ЭЗВД, кроме того, у обследуемых обнаружено увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов, что, как известно, свидетельствует о повреждении эндотелия [3].

В настоящее время доказано, что повышенный уровень ГЦ (>15 мкмоль/л) является маркером атеросклеротического повреждения [24]. В работах разных исследователей обнаружено, что у пациентов с ИБС уровень ГЦ повышен по сравнению с группой контроля [28], по данным W. Agopow и соавт. (1997), в группе больных ИБС уровень ГЦ был выше нормы, а также выше, чем в группе контроля, и составил 17 мкмоль/л [6]. В нашем исследовании у пациентов с ИБС исходный уровень ГЦ также был повышенным.

Роль ГЦ в повреждении эндотелия и процессе атерогенеза изучена не полностью, однако в клинических исследованиях, проведенных за последние годы, обнаружены проатерогенные эффекты гипергомоцистемии. Показано, что снижение уровня ГЦ приводит к достоверному улучшению ЭЗВД [7, 36]. Установлено, что ГЦ влияет на выработку тромбопластина, его ингибитора, регулирующих свертывание крови, а также на образование комплекса тромбин – антитромбин [23]. При гипергомоцистемии выявлены усиление синтеза холестерина в клетках печени, а также активация перекисного окисления липидов [20, 33].

По данным R. Hopkins и соавт. (1995 г.), ГЦ ускоряет развитие атеросклероза с помощью *непосредственного токсического действия на эндотелий сосудов, усиления адгезии тромбоцитов, неблагоприятного воздействия на факторы свертывания крови* [17].

В пользу того, что повышение уровня ГЦ может быть связано с дисфункцией эндотелия, говорят и результаты проведенного исследования. У всех пациентов с гипергомоцистемией была снижена ЭЗВД, а количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов повышено. Кроме того, влияние гипергомоцистемии на функциональное состояние эндотелия подтверждается нали-

чием отрицательной корреляционной связи между уровнем ГЦ и ЭЗВД плечевой артерии.

Данный факт можно объяснить тем, что ГЦ – это аминокислота с высокой прооксидантной активностью, которая очень быстро окисляется в плазме крови с образованием свободных радикалов, токсичных для эндотелия, кроме того, процесс окисления ГЦ способствует окислению ЛПНП. Установлено, что ГЦ реагирует с NO, переводя его в форму пероксинитритов, не обладающих вазодилатирующими свойствами, в результате чего нарушается сосудорасширяющая функция эндотелия [21]. Установлено также, что ГЦ различными путями понижает биодоступность NO, нарушая его синтез и активность. Так, по данным G. Starkerbaum и соавт. (1986), свободные радикалы кислорода, возникающие при окислении ГЦ, влияют на катаболизм NO [31].

Для гипергомоцистемии характерна гиперкоагуляция, которая является прямым следствием оксидативного стресса, инициированного ГЦ.

Доказано, что ГЦ оказывает как непосредственное влияние на систему гемостаза и гладкомышечные клетки сосудов, так и опосредованное, повреждая эндотелиоциты. Повреждение эндотелия, индуцированное гипергомоцистемией, сопровождается активацией за счет его от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов, а также активацией пролиферации гладкомышечных клеток меди и накоплением коллагена в стенке сосуда [15, 34].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что ГЦ увеличивает прокоагулянтную активность тромбопластина, ингибирует экспрессию тромбомодулина на поверхности клеток и активирует протенин С, а также активирует V фактор и подавляет антикоагулянт сульфат-гепарин, кроме того, ГЦ непосредственно активирует агрегацию тромбоцитов с участием тромбоксана и повышает активность тромбина [8].

В связи с этим в данной работе мы оценили агрегационную способность тромбоцитов у больных ИБС. Установлена положительная корреляционная зависимость уровня ГЦ от агрегационной активности тромбоцитов, что подтверждает связь гипергомоцистемии с нарушением агрегации тромбоцитов.

Таким образом, результаты данной работы подтверждают, что повышение концентрации ГЦ в плазме крови оказывает повреждающее действие как на эндотелий сосудов, так и на систему свертывания крови, создавая условия для атеросклеротических изменений в сосудах и повышенного тромбообразования.

В исследовании H. Li и соавт. (2002), выполненном на культуре клеток эндотелия человека, получены доказательства непосредственного влияния ГЦ при условии повышенной концентрации его в культуральной среде на синтез и обмен холестерина [20]. Показано, что ГЦ стимулирует экспрессию ГМК-КоА-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина. В связи с этим предполагают, что статины – ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы могут оказывать положительный эффект у больных с гипергомоцистемией [27]. Понимание этих процессов может расширить показания к применению статинов, но работ, посвященных этому вопросу, в настоящее время недостаточно.

В данном исследовании мы оценили влияние симвастатина на показатели функционального состояния эндотелия, агрегационной активности тромбоцитов, уровень ГЦ и показатели липидного обмена. Действительно, терапия этим препаратом оказывала не только гиполипидемический эффект, но и сопровождалась значительным улучшением функционального состояния эндотелия: увеличением ЭЗВД, снижением уровня фибриногена и количества циркулирующих эндотелиоцитов, а также уменьшением агрегационных свойств тромбоцитов [10, 13, 29]. Это может быть объяснено тем, что статины способствуют высвобождению NO за счет активации NO-синтазы, уменьшают уровень провоспалитель-

ных цитокинов и снижают резистентность тромбоцитов к ингибирующему действию NO, которая наблюдается в условиях гиперхолестеринемии. При этом улучшение функционального состояния эндотелия произошло без значимого снижения уровня ГЦ. При этом терапия симвастолом хорошо переносилась, ни у одного из пациентов не было выявлено побочных эффектов, уровни трансаминаз на фоне терапии не изменились.

Выводы

1 Гипергомоцистеинемия ухудшает функциональное состояние эндотелия и агрегационную способность тромбоцитов.

2 Симвастол обладает хорошим гиполипидемическим действием и хорошей переносимостью.

3 У пациентов с повышенным уровнем ГЦ терапия симвастолом приводит к улучшению функционального состояния эндотелия и снижению агрегационной способности тромбоцитов без значимого снижения уровня ГЦ.

Литература

- 1 Алмазов ВА, Беркович ОА, Ситникова МЮ и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с декомпенсацией ишемической болезни в разных возрастах. Кардиология. 2001, 5: 26–9.
- 2 Аропов ДМ. Плейотропные эффекты статинов. РМЖ. 2001, 9: 13–4.
- 3 Петрищев НН, Беркович ОА, Власов ТД и др. Диагностическая ценность циркулирующих эндотелиальных клеток в крови. Клиническая диагностика. 2001, 1: 50–2.
- 4 Подзолков ВИ, Булатов ВА, Можарова ЛГ и др. Лечение артериальной гипертензии и ИБС: две болезни – единый подход. РМЖ. 2003, 11: 28.
- 5 Сорокин ЕВ, Карпов ЮА. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. РМЖ. 2001, 9 (9): 352–3.
- 6 Aronow WS, Abin C et al. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. Am J Cardiol. 1997, 79: 1432–3.
- 7 Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW et al. Oral folate enhances endothelial function in hyperhomocysteinemic subjects. Eur J Clin Invest. 1999, 29: 659–62.
- 8 Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins. 2002.
- 9 Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J et al. Endothelial function and dysfunction. Part II. J Hypertension. 2005, 23: 233–46.
- 10 Chirkov YY, Honis ASH, Willoughby SR et al. Stable angina and acute coronary syndromes are associated with nitric oxide resistance in platelets. J Am Coll Cardiol. 2001, 37 (7): 1851–7.
- 11 Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of brachial artery. J Am Coll Cardiol. 2002, 39: 257–65.
- 12 Deanfield J, Donald A, Ferri C et al. Endothelial function and dysfunction. Part I. J Hypertension. 2005, 23: 1–17.
- 13 Dobrucki LW, Kalinowski L, Dobrucki IT et al. Statin-stimulated nitric oxide release from endothelium. Med Sci Monit. 2001, 7 (4): 622–7.

- 14 Drexler H, Hornung B. Endothelial dysfunction in human disease. J Mol Cell Cardiol. 1999, 31: 51–60.
- 15 Hansram H, Gillespie JL, Stansby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002, 23: 3–10.
- 16 Hekman CM, Loskutoff DJ. Fibrinolytic pathways and the endothelium. Semin Thromb Hemost. 1987, 13: 514–27.
- 17 Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC et al. Higher plasma homocysteine and increased susceptibility to adverse effect of low folate in early familial coronary artery disease. Atherosclerosis. Thromb Vasc Biol. 1995, 15: 1314–20.
- 18 Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Clin Nutr. 1999, 69: 482–9.
- 19 Jaffe EA. Cell biology of endothelial cells. Hum Pathol. 1987, 18: 234–9.
- 20 Li H, Lewis A, Brodsky S et al. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells. Circulation. 2002, 105: 1037–43.
- 21 Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. J Clin Invest. 1996, 98: 5–7.
- 22 Machuga R. Choices among the possible reaction routes catalyzed by thrombin. Ann NY Acad Sci. 1986, 485: 170–83.
- 23 Marcucci R, Prisco D, Brunelli T et al. Tissue factor and homocysteine in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty. Thrombosis Haemostasis. 2000, 83: 826–32.
- 24 McCully KS. Homocysteine and vascular disease. Nat Med. 1996, 2: 386–9.
- 25 Mombouli J-V, Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction: from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol. 1999, 31: 61–74.
- 26 Motoyama T, Kourano H, Kugiyama K et al. Flow-mediated endothelial dependent dilatation of the brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina. Amer J J. 1997, 133: 263–87.
- 27 Ridker PM, Shih J, Cook TJ et al. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. Circulation. 2002, 105: 1776–9.
- 28 Robinson K, Mayer EL et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. 1995.
- 29 Rosensen RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of pro-inflammatory cytokine production by pravastatin. Lancet. 1999, 353: 983–4.
- 30 Selwyn AP, Kimray S, Creager M et al. Cell dysfunction in atherosclerosis and manifestation of coronary artery disease. Amer J Cardiol. 1997, 79 (5A): 17–32.
- 31 Starkerbaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. J Clin Invest. 1986, 77: 1370–6.
- 32 Vogel HP. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis. A review. Clin Cardiol. 1997, 20: 426–32.
- 33 Voutilainen S, Morrow JD, Roberts LJ et al. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999, 19: 1263–6.
- 34 Welch MD, George N, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. The new England Journal of Medicine. Apr 9, 1998: 1042–50.
- 35 Werstuck GH, Lentz GH, Dayal SR et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. J Clin Invest. 2001, 107: 1263–73.
- 36 Woo KS, Chook P, Lohm YI et al. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. J Am Coll Cardiol. 1999, 34: 2002–6.

**В 2005 г. планируется проведение чрезвычайно важного для
мировой медицинской общественности мероприятия –**

**празднование 100-летия изобретения русским
врачом Н.С.Коротковым метода измерения
артериального давления**

В связи с юбилеем этого открытия, которое во всем мире признается одним из самых существенных в медицине, 2005 г объявлен годом Короткова в кардиологии как в международной Лиге борьбы с артериальной гипертензией, так и в Европейском обществе кардиологов. Это подчеркивает мировое признание приоритета России в области изучения кардиологических проблем и признание вклада русских ученых в мировую медицинскую науку.

В сентябре 2005 г запланировано проведение международного конгресса в Санкт-Петербурге, городе, где жил и трудился Н.С.Коротков. В работе конгресса примут участие многие ведущие специалисты мира в области артериальной гипертензии, такие как S.Julius (США), P.Sleight (Великобритания), G.Mancia (Италия), A.Zanchetti (Италия), A.Haegerty (Великобритания), C.Lanfant (США).

В рамках конгресса состоятся 44 научных симпозиума, будут прочитаны 12 лекций для практических врачей, планируются два пленарных заседания. Будут обсуждены все проблемы современной гипертензиологии: от эпидемиологии артериальной гипертензии, истории и эволюции методологии измерения артериального давления, начатой Н.С.Коротковым, и заканчивая новейшими технологиями в лечении артериальной гипертензии, включая генную диагностику и терапию.

В период с 15 по 17 сентября 2005 г в гостинице “Прибалтийская” будет проходить выставка лекарственных препаратов и медицинской техники.

Торжественное открытие конгресса состоится в Санкт-Петербургской государственной филармонии им. Д.Д.Шостаковича. В программе открытия конгресса – торжественная речь организаторов конгресса, концерт, фуршет.

Торжественное закрытие конгресса планируется провести в бывшей загородной резиденции русских императоров, а ныне всемирно известной “столице фонтанов” – Петергофе. Гостям конгресса будет предложена прекрасная экскурсионная программа с посещением дворцов и парков Петергофа, которая закончится гала-ужином и фейерверком.

Организационный комитет конгресса:

Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А.Алмазова
194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15
Тел. +7-812-103-39-74, 103-39-72
Факс: +7-812-103-39-76
E-mail: congress2005@nisc.ru
www.nisc.ru

Генеральный сервис-агент конгресса:

ООО “Академический медицинский центр”
194017, Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 98/1
Тел./факс +7-812-553-99-10
E-mail: amc@amcorg.spb.ru
www.amcorg.spb.ru

Если у Вас появилось желание приехать в Санкт-Петербург и стать участником международного конгресса “Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней”, присылайте ваши заявки по факсам +7-812-553-99-10, 103-39-76 или по E-mail: amc@amcorg.spb.ru congress2005@nisc.ru

— • —