

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

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

#### Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. *Тер. арх.* 2003; 4: 5–11.
2. Сравнительная эффективность гипотензивных препаратов разных классов: результаты исследования АЛНАТ (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) и их критический анализ. *Доказательная кардиол.* 2003; 1: 22–6.
3. Седьмой доклад Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии: новые клинические рекомендации. *Доказательная кардиол.* 2003; 1: 39–47.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Савченко М.В. и др. Подходят ли комбинированные антигипертензивные препараты для начальной терапии гипертонической болезни? *Кардиология* 2001; 6: 80–7.
5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад Экспертной научной общности по изучению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ I). *Клин. фармакол.* 2000; 3: 1–22.
6. Оганов Р.Г., Небыридзе Д.В. и группа исследователей. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. *Кардиология* 2004; 3: 66–9.
7. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. *Am. J. Hypertens.* 1993; 270: 713–24.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carreras SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1–55–62.

## Антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов и состояние микроциркуляции у больных гипертонической болезнью: еще одна мишень для терапии?

В.И.Подзолков, В.А.Булатов, Е.А.Сон

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

#### Введение

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

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния антагониста ангиотензиновых (АТ<sub>1</sub>) рецепторов валсартана на состояние микроциркуляции у больных гипертонической болезнью (ГБ).

#### Материал и методы

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

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

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

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

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

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

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

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

работки ЛДФ-граммы вычисляли средний показатель микроциркуляции (ПМ), его среднеквадратичное отклонение (СКО) и коэффициент вариации (КВ), производили анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС).

По результатам ЛДФ определяли гемодинамический тип микроциркуляции (гиперемический, нормоциркуляторный, спастический и застойно-стазический). Основным критерием считали соотношение ПМ в покое и резерв капиллярного кровотока (РКК) в окклюзивной пробе (ОП).

Исследование дополняли функциональными пробами: дыхательной (ДП), постуральной (ПП) и ОП с регистрацией исходного значения ПМ, минимального значения ПМ во время окклюзии (Mmin), максимального значения ПМ после снятия окклюзии (Mmax), на основании которых рассчитывали РКК.

### Результаты

На фоне 8-недельного приема валсартана в дозе 80 мг в сутки удовлетворительного эффекта (т.е. снижения САД и/или ДАД на 10% от исходного или достижения целевого уровня) удалось добиться у 75% больных. При этом желаемое снижение ДАД отмечено у 75% пациентов, тогда как удовлетворительная динамика САД зафиксирована у 30% включенных в исследование. На основании этого можно сделать вывод, что валсартан показан при преимущественно диастолической АГ.

Динамика показателей СМАД в процессе лечения валсартаном представлена в табл. 1. Через 8 нед САД за сутки, день и ночь снизилось соответственно на 8,4% ( $p<0,05$ ), 8,9% ( $p<0,005$ ) и 7,7% ( $p<0,005$ ). Динамика ДАД составила за те же периоды -11,9% ( $p<0,0005$ ), -11,3% ( $p<0,0005$ ) и -12,5% ( $p<0,0005$ ). Средняя ЧСС достоверно не изменилась.

Существенно уменьшилась вариабельность САД: за сутки (на 27,6%,  $p<0,0005$ ), день (на 27,2%,  $p<0,05$ ) и ночь (на 38,1%,  $p<0,0005$ ). Вариабельность ДАД претерпела несколько меньшую динамику, не достигнув уровня достоверности (см. табл. 1). СНС САД за период наблюдения достоверно снизилась с  $16,1\pm 2,8$  до  $15,1\pm 2,6\%$ . СНС ДАД возросла с  $9,7\pm 1,9$  до  $10,8\pm 1,3\%$ .

ДИПН САД достоверно снизилась за сутки в целом (на 36,2%,  $p<0,0005$ ), дневной (на 24,3%,  $p<0,005$ ) и ночной (на 24,8%,  $p<0,005$ ) периоды. ДИПН ДАД за те же периоды мониторингирования уменьшилась соответственно на 35,4% ( $p<0,0005$ ), 29,2% ( $p<0,005$ ) и 23,8% ( $p<0,05$ ).

Динамика показателей центральной гемодинамики в процессе лечения валсартаном представлена в табл. 2. Среднегемодинамическое АД достоверно снизилось на 10,3% ( $p<0,005$ ). ЧСС практически не изменилась. СИ увеличился с  $2,8\pm 0,1$  до  $3,1\pm 0,3$  л/мин/м<sup>2</sup>, УИ – с  $38,1\pm 2,1$  до

$41,5\pm 2,9$  мл/м<sup>2</sup>, однако различия не достигли уровня достоверности. ОПСС, до лечения значительно превышавшее нормальные значения ( $1955,9\pm 196,9$  динж/см<sup>5</sup>), в процессе лечения достоверно снизилось (на 18,4%) и достигло уровня  $1596,1\pm 135,5$  динж/см<sup>5</sup> ( $p<0,05$ ).

На фоне приема валсартана наблюдалось увеличение основных показателей микроциркуляции. ПМ возрос на 15,1% ( $p<0,05$ ), не превысив при этом верхнюю границу нормы. Анализ АЧС ЛДФ-граммы выявил достоверное увеличение амплитуды пульсовых колебаний – АПК (на 43,9%,  $p<0,05$ ) и амплитуды медленных колебаний – АМК (на 32,3%,  $p<0,05$ ). Степень снижения ПМ в ДП исходно составила  $12,7\pm 1,5\%$  при норме 18–27%. В процессе лечения данный показатель достоверно увеличился, достигнув  $23,3\pm 3,2\%$  ( $p<0,005$ ). При проведении ПП исходно сниженная степень снижения ПМ через 8 нед существенно возросла и достигла  $34,6\pm 3,4\%$  ( $p<0,0005$ ). Среднее значение РКК до лечения составило  $198,4\pm 213,4\%$  (при норме 240–300%). Через 8 нед приема валсартана РКК достоверно увеличился до уровня  $261,5\pm 276,5\%$ .

Большинство пациентов, включенных в исследование, до лечения имели гиперемический (40%) тип микроциркуляции, несколько реже встречались спастический (30%) и нормоциркуляторный (30%) типы. Застойно-стазический тип микроциркуляции не выявлялся (рис. 1). Через 8 нед лечения достоверно возросло число больных с нормоциркуляторным вариантом периферического кровотока (до 50%) преимущественно за счет уменьшения доли спастического типа (до 15%) и, в меньшей степени, гиперемического типа микроциркуляции (до 35%). Ни у одного пациента не произошло трансформации типа микроциркуляции в застойно-стазический (см. рис. 1).



Таблица 1. Динамика показателей СМАД на фоне 8-недельного приема валсартана

Показатель	Исходно	Через 8 нед лечения	Δ, %	
Сутки	САД, мм рт. ст.	141,8±12,3	129,9±8,5	-8,4*
	ДАД, мм рт. ст.	98,7±7,9	86,9±8,3	-11,9**
	ЧСС, уд/мин	66,1±6,2	65,8±5,9	-0,5
	Вариабельность САД, мм рт. ст.	16,3±4,4	11,8±3,7	-27,6**
День	Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	8,9±2,7	8,0±2,6	-10,1
	ДИПН САД, %	79,9±9,4	51,0±5,5	-36,2***
	ДИПН ДАД, %	91,8±11,3	59,3±6,9	-35,4***
	САД, мм рт. ст.	154,4±15,0	140,5±11,6	-8,9**
Ночь	ДАД, мм рт. ст.	103,6±7,5	91,9±8,6	-11,3***
	ЧСС, уд/мин	73,5±6,7	74,2±8,3	1,0
	Вариабельность САД, мм рт. ст.	17,9±5,1	13,0±4,8	-27,2*
	Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	9,7±3,1	8,1±2,7	-16,5
Ночь	ДИПН САД, %	86,9±8,6	65,8±7,6	-24,3**
	ДИПН ДАД, %	95,6±10,9	67,7±8,1	-29,2**
	САД, мм рт. ст.	129,2±10,4	119,3±6,5	-7,7**
	ДАД, мм рт. ст.	93,7±8,6	82,0±8,4	-12,5***
	ЧСС, уд/мин	58,6±6,6	57,5±5,7	-1,9
	Вариабельность САД, мм рт. ст.	13,3±4,2	8,3±1,9	-38,1***
	Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	7,2±2,4	8,0±1,9	11,1
	ДИПН САД, %	89,2±11,5	67,1±14,6	-24,8**
ДИПН ДАД, %	84,2±8,2	64,2±6,5	-23,8**	
СНС САД, %	16,1±1,2	15,1±2,6	-6,2	
СНС ДАД, %	9,7±1,9	10,8±1,3	-11,3	

Примечание. Здесь и далее: ДИПН – доля измерений, превышающих норму. \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,005$ ; \*\*\* $p<0,0005$ .

**Таблица 2.** Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне лечения валсартаном

Показатель	Исходно	Через 8 нед лечения	$\Delta$ , %
СрАД, мм рт. ст.	120,5±9,3	108,1±8,8	-10,3**
ЧСС, уд/мин	73,5±6,7	74,2±8,3	1,0
УИ, мл/м <sup>2</sup>	38,1±2,1	41,5±2,9	8,9
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,8±0,1	3,1±0,3	10,7
ОПСС дин×с/см <sup>5</sup>	1955,9±196,9	1596,1±135,5	-18,4*

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,005$ .**Таблица 3.** Динамика показателей микроциркуляции на фоне лечения валсартаном

Показатель	До лечения	Через 8 нед лечения	$\Delta$ , %
ПМ, перф. ед.	4,9±0,4	5,7±0,4	16,3*
АПК, перф. ед.	0,37±0,07	0,57±0,06	54,1*
АМК, перф. ед.	0,41±0,02	0,65±0,07	58,5**
Степень снижения ПМ в ДП, %	12,7±1,5	23,3±3,2	83,5**
Степень снижения ПМ в ПП, %	22,5±2,2	34,6±3,4	53,8**
РКК, %	198,4±213,4	261,5±276,5	31,8*

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,005$ ; \*\*\* $p < 0,0005$ .

### Обсуждение

В настоящее время антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов зарекомендовали себя как препараты первой линии у больных ГВ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, нефропатией (протениурией или микроальбуминурией), гипертрофией левого желудочка.

Антигипертензивная эффективность и безопасность валсартана при ГВ подтверждена рядом рандомизированных исследований.

Нами при анализе результатов СМАД отмечено, что валсартан достоверно снижал среднесуточное, дневное и ночное как САД, так и ДАД. При этом динамика ДАД за все периоды мониторинга оказалась более выраженной (см. табл. 1). Объяснением тому может служить основной механизм действия препарата: снижение ОПСС вследствие устранения прессорного влияния ангиотензина II. Действительно, по данным эхокардиографического исследования выявлено достоверное уменьшение ОПСС в процессе лечения валсартаном.

На фоне приема валсартана нами отмечено достоверное уменьшение вариабельности САД за все периоды СМАД. Вариабельность ДАД изменилась в меньшей степени. Степень ночного снижения как САД, так и ДАД достоверно не изменилась, оставаясь в пределах "dipper", подтверждая отсутствие негативного влияния препарата на циркадный ритм АД.

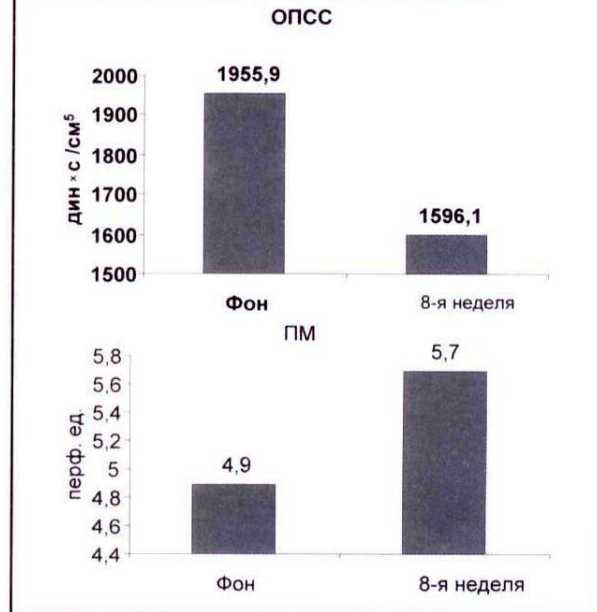
Наибольший интерес представляют изменения состояния микроциркуляции на фоне приема валсартана (табл. 3).

ПМ прямо пропорционален скорости движения эритроцитов в капиллярах, уровню тканевого гематокрита и количеству функционирующих капилляров. На фоне 8-недельного приема валсартана ПМ увеличился на 16,3%, свидетельствуя об увеличении объемного периферического кровотока. Это обусловлено в первую очередь вазодилатирующим эффектом препарата (рис. 2).

У здоровых лиц АПК составляет 0,4–0,6 перф. ед. Исходное значение АПК было несколько снижено (0,37±0,07 перф. ед.). В процессе лечения этот показатель достоверно увеличился, достигнув нормы. Таким образом, валсартан улучшает проведение пульсовых волн на периферические микрососуды.

В обследованной группе больных исходная АМК составила 0,41±0,02 перф. ед. На фоне лечения прирост АМК составил практически 60%, что позволяет говорить о позитивном влиянии валсартана на основные структурно-функциональные компоненты микрососудов.

Уменьшение степени снижения ПМ в ДП у обследованных больных, по-видимому, было обусловлено наличием

**Рис. 2.** Динамика ОПСС и ПМ в процессе лечения.

исходного спазма приносящих микрососудов. В процессе лечения валсартаном реакция на задержку дыхания стала более выраженной за счет разрешения вазоспазма.

Исходно степень снижения ПМ в ПП была сниженной, что возможно при наличии микроангиопатии, исходного спазма приносящих микрососудов или стаза-застоя крови. На фоне терапии она достоверно увеличилась на 53,8%, свидетельствуя об улучшении функционирования прекапиллярных сфинктеров, уменьшении явления спазма и застоя в приносящих микрососудах.

До начала лечения РКК был снижен (198,4±213,4% при норме 240–295%). Через 8 нед приема валсартана РКК достоверно возрос, достигнув нормы.

Наиболее часто у обследованных больных встречался гиперемический тип микроциркуляции, несколько реже – спастический и нормоциркуляторный типы. В процессе лечения существенно увеличилось число пациентов с нормоциркуляторным типом за счет уменьшения встречаемости спастического типа. Таким образом, валсартан наиболее эффективен при спастическом типе микроциркуляции. Внимания заслуживает и тот факт, что число больных с застойно-стазическим типом микроциркуляции не увеличилось. Следовательно, достигнутый вазодилатирующий эффект можно считать адекватным.

### Выводы

1. Валсартан является эффективным антигипертензивным препаратом. В дозе 80 мг в сутки удовлетворительный результат достигнут у 75% пациентов. Валсартан оказывает преимущественное влияние на уровень ДАД, не нарушая циркадный ритм АД.

2. Механизм действия валсартана обусловлен вазодилатирующим эффектом, что подтверждается значительным уменьшением ОПСС.

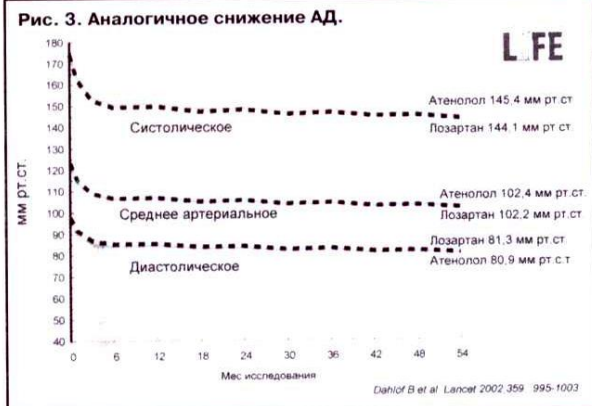
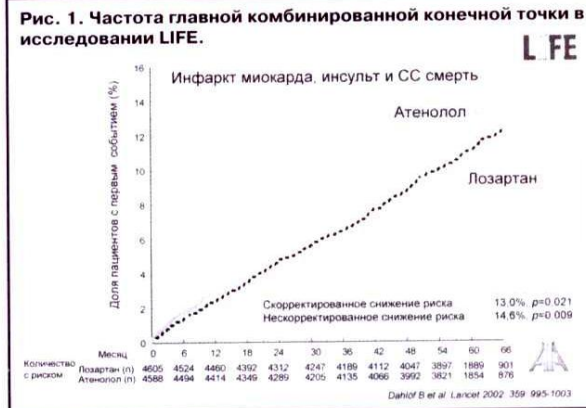
3. Валсартан оказывает позитивное влияние на состояние микроциркуляции: увеличивает величину периферического кровотока, улучшает проведение пульсовых волн на периферические микрососуды, нормализует функциональную активность эндотелия капилляров и прекапиллярных сфинктеров, увеличивает эффективность веноульто-артериальных реакций.

Лечение валсартаном приводит к перераспределению типов микроциркуляции в пользу нормоциркуляторного типа. Наибольший эффект можно ожидать при спастическом варианте микроциркуляции

Список литературы можно посмотреть на нашем сайте в Интернете: [www.consilium-medicum.com](http://www.consilium-medicum.com)

## От редакции

Приносим свои извинения за ошибку (несоответствие рисунков и названий к ним), допущенную в статье А.О.Конради "Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка", напечатанную в журнале "Артериальная гипертензия" №2, 2005 г. Приводим правильный вариант рисунков.



Кардиология

2006

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКАКАРДИОЛОГИЯ  
2006ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ24 - 27 января  
МОСКВА  
Центр  
международной  
торговли

**ОРГАНИЗАТОРЫ**  
Министерство здравоохранения и  
социального развития РФ  
Российская академия медицинских наук  
Всероссийское научное общество  
кардиологов  
ГУ НИИ Центр профилактической  
медицины Росздрава  
ЗАО «МЕДИ Экспо»

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



**МЕДИ Экспо**  
МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА

