

различий уровня кортизола в крови у пациентов обследуемых групп. Однако ряд исследователей показали нарушение суточного ритма секреции кортизола со снижением амплитуды секреторных пиков у пациентов с АГ [22], что может быть связано с нарушением ритма секреции адренокортикотропного гормона (в исследовании не оценивали), приводящего также к подавлению секреторных пиков ДГЭА_c со снижением его суммарного суточного количества [23].

Действие гиперинсулинемии на кору надпочечников выражается в виде избирательного подавления 17,20-лиазной активности, в пользу чего говорит пониженный уровень ДГЭА, ДГЭА_c и андростандиола у пациентов с АГ [24].

Мы рассматривали возможность гиперинсулинемии увеличивать скорости метаболического клиренса и ДГЭА_c и Т_{св}. Но данные литературы свидетельствуют о том, что изменение уровней половых стероидов сопряжено с параллельным пропорциональным изменением в крови и моче их конечных 5- α -метаболитов (андростерон-глюкуронида, андростандиол-глюкуронида) и 5- β -метаболитов (этиохоланолон-глюкуронида) [25].

Выводы

1. Выявлено статистически значимое снижение основных надпочечниковых и тестикулярных андрогенов у мужчин с АГ по сравнению с контрольной группой.

2. Наличие отрицательной корреляции уровней инсулина и андрогенов говорит о возможном супрессивном влиянии гиперинсулинемии на клетки Лейдига тестикул и фермент 17,20-лиазы системы цитохрома P-450 zona reticularis коры надпочечников у пациентов с АГ.

3. Отсутствие компенсаторного подъема ЛГ в ответ на снижение уровня тестостерона свидетельствует в пользу развития относительного (корреляционного) гипогонадотропного гипогонадизма у пациентов с АГ.

Literaturamya

1. Reaven GM. Treatment of hypertension: focus on prevention of coronary heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 537–40.

2. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1997; 317: 350–7.
3. Grandi AM, Zarzi P, Broggi R et al. Longitudinal Changes of Insulin Sensitivity in Essential Hypertension: Influence of Blood Pressure Control and Familial Predisposition to Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3027–31.
4. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone: the "missing link" between hyperinsulinemia and atherosclerosis? *FASEB J* 1992; 6: 3073–5.
5. Jaffe A, Chen Y et al. Erectile dysfunction in hypertensive male. Assessment of potential determinants. *Hypertension* 1996; 28: 859–62.
6. Channer KS, Jones TH. Cardiovascular effects of testosterone: implications of the "male menopause"? *Heart* 2003; 89: 121–2.
7. English KM, Jones KD et al. Testosterone acts as coronary vasodilators by a calcium channel antagonist action. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 455–8.
8. English KM, Steeds RP et al. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation* 2000; 102: 1906–11.
9. Yen SC. Dehydroepiandrosterone sulfate and longevity: new clue for an old friend. *PNAS* 2001; 98: 8167–9.
10. World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
11. Сахарный диабет: доклад исследовательской группы ВОЗ. М., 1987.
12. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 691–5.
13. Soti SB, Donaldson A, Jeffcoate SL. WHO Matched Reagent Programme Method Manual. 16th ed. London, 1992.
14. Fogarty R, Zoppi A, Preti P et al. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males. *Am J Hypertens* 2002; 15: 271–4.
15. Вольховина НВ. Функциональное состояние системы гипоталамус-гипофиз-гонады у мужчин с различной эндокринной патологией. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1997.
16. Lin T, Haskell Y, Vinson N, Terracio L. Characterization of insulin and insulin like growth factor I receptor of purified Leydig cells and their role in steroidogenesis in primary culture: comparative study. *Endocrinology* 1986; 119: 1641–7.
17. Vermeulen A, Kaufmann JM, Deshpere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1140–6.
18. Poretsky L, Kalin ME. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8: 132–41.
19. Zelissen PMS, Koppeschaar HPF, Erkelens DW, Thyssen JHH. β -Endorphin and adrenocortical function in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 369–72.
20. Giugliano D. Morphine, opioid peptides and pancreatic islet function. *Diabetes Care* 1984; 7: 92–8.
21. Sowers JR, Nyby N, Jasberg K. Dopaminergic control of prolactin and blood pressure: altered control in essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 431–5.
22. Strain GW, Zumoff B, Strain JJ et al. Cortisol production in obesity. *Metabolism* 1980; 29: 980–5.
23. Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L. 24-Hour secretory pattern of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 850–5.
24. Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN, Blackard WG. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 362–7.
25. Giugliano AV, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 997–1000.

Исследование по оценке длительной динамики артериального давления у 13 449 больных с гипертензией и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний

Stevo Julius, Sverre E. Kjeidsen, Hans Brunner, Lennart Hansson, Francis Platt, Steffan Ekman, John H. Laragh, Gordon McInnes, Anthony M. Schork, Beverly Smith, Michael Weber и Alberto Zanchetti

Предыстория. В исследовании по оценке длительного применения гипотензивного препарата "Валсартан" (VALUE) сравниваются исходы сердечно-сосудистых заболеваний у 15 314 больных из 31 страны, которым произвольно назначали лечение валсартаном или амлодипином.

Методы исследования. Анализируется динамика уровней артериального давления (АД) у 13 449 больных, включенных в исследование, на основании исходных уровней АД и его уровней и результатов лечения через 24 мес.

Результаты исследования. В когорте 12 570 больных имелись данные об АД, полученные перед исследованием, на 24-м и 30-м месяцах исследования, но отсутствовали данные о результатах лечения в течение 30 мес. Из 13 499 больных 12 398 (92,2%) получали перед включением в исследование гипотензивную терапию. У лечившихся больных исходный уровень АД составлял 153,5/86,9 мм рт. ст. по сравнению с 168,18/95,3 мм рт. ст. у 1051 нелечившегося больного. Через 6 мес в обеих группах отмечены одинаковые уровни АД. На 12-м месяце уровень АД снизился до 141,2/82,9 мм рт. ст. ($p < 0,0001$ для систолического и диастолического АД по сравнению с исходными показателями), до 139,1/80 мм рт. ст. на 24-м месяце ($p < 0,0001$ по сравнению с показателями, полученными на 12-м месяце) и до 138/79 мм рт. ст. на 30-м месяце ($p < 0,0001$ по сравнению с показателями, наблюдавшимися на 24-м месяце). На 30-м месяце исследования процент больных с контролируемым систолическим АД (< 140 мм рт. ст.) увеличился с 21,9% на момент их включения в исследование до 62,2%; процент больных с контролируемым диастолическим АД (< 90 мм рт. ст.) увеличился с 54,2 до 90,2%; процент больных как с систолическим, так и диастолическим контролируемыми уровнями АД (< 140 и < 90 мм рт. ст.) увеличился с 18,9 до 60,5%. На 24-м месяце исследования 85,5% больных получали предусмотренные протоколом лекарственные средства, в том числе 39,7% – монотерапию, 26,6% – гидрохлортиазид, 15,1% – дополнительные препараты и 4,3% – предусмотренные протоколом лекарства в нестандартных дозах.

Заключение. Достижимый контролируемый уровень АД превышает показатели, приводимые в большинстве опубликованных крупномасштабных исследований. Исследование VALUE проводится в обычных клинических условиях, и 92% больных получали гипотензивные препараты перед включением в исследование. При установлении точного целевого уровня АД и разработке алгоритма лечения врачи могут добиться лучших контролируемых уровней АД, чем в обычной практике (Am J Hypertens 2003; 16: 544–48 © 2003 American Journal of Hypertension, Ltd.).

Ключевые слова: валсартан, амлодипин, реакция артериального давления на действие препарата, пульсовое артериальное давление.

Value Trial: long-term blood pressure trends in 13449 patients with hypertension and high cardiovascular risk
 Stevo Julius, Sverre E. Kjeldsen, Hans Brunner, Lennart Hansson, Francis Platt, Steffan Ekman, John H. Laragh, Gordon McInnes, Anthony M. Schork, Beverly Smith, Michael Weber and Alberto Zanchetti, for the Value Trial

Background: The Valsartan Antihypertensive Longterm Use evaluation (Value) study compares cardiovascular outcomes in 15,314 eligible patients from 31 countries randomized to valsartan or amlodipine-based treatment.

Methods: The blood pressure (BP) trends are analyzed in 13,449 of value study patients who had baseline BP and 24 months BP and treatment data.

Results: In a cohort of 12,570 patients, baseline 24 and 30 months BP, but 30 months treatment data, were available. Of 13,449 patients, 92% (n=12,398) received antihypertensive therapy at baseline, the baseline BP was 153,5/86,9 mm Hg in treated compared to 168,1,8/95,3 mm Hg in 1051 untreated patients. After 6 months both groups had indistinguishable BP values. At 12 months the BP decreased to 141,2/82,9 mm Hg ($p<0,0001$ for systolic BP and diastolic BP versus baseline), at 24 months to 139,1/80 mm Hg ($p<0,0001$ v 12 months), and to 138/79 mm Hg at 30 months ($p<0,0001$ v 24 months). The systolic BP control (<140 mm Hg) at 30 months increased from 21,9% at baseline to 62,2%, the diastolic BP (<90 mm Hg) from 5,4,2% to 90,2% and the combined control (<140 and <90 mm Hg) from 18,9% to 60,5%. At 24 months 85,8% of patients were on protocol drugs: monotherapy = 39,7%, added hydrochlorothiazide = 26,6%, add-on drugs = 15,1%, and protocol drugs in nonstandard doses = 4,3%.

Conclusions: The achieved BP control exceeds values reported in most published large-scale trials, the Value study is executed in regular clinical settings and 92% of the patients received antihypertensive drugs at baseline. When an explicit BP goal is set, and a treatment algorithm is provided, the physicians can achieve better control rates than in their regular practice. Am J Hypertens 2003; 16: 544–48 © 2003 American Journal of Hypertension, Ltd.

Key words: valsartan, amlodipine, blood pressure response to drugs, pulse pressure.

Исследование по оценке длительного применения гипотензивного препарата "Валсартан" (VALUE) является одним из самых крупномасштабных продолжающихся исследований, изучающих возможности разных гипотензивных препаратов оказывать различное воздействие на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. В основе таких исследований лежит понятие о том, что повышение артериального давления (АД) является одним из самых явных признаков многочисленных патофизиологических состояний при гипертензивном синдроме. Многие из этих патологических состояний могут самостоятельно повреждать сердечно-сосудистую систему (ССС). При правильно подобранной дозировке большинство гипотензивных средств одинаково понижает АД, но часто оказывает разное воздействие на функцию сосудов, свертывание крови и связанные с ними метаболические, нейрогуморальные и гемодинамические параметры гипертензии. В исследовании VALUE особым образом изучался вопрос, позволит ли снижение АД при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) добиться их лучших исходов с помощью блокатора ангиотензивных рецепторов валсартана (диована, фирма "Новартис", Базель, Швейцария), который противодействует многочисленным негативным действиям ангиотензина, чем при лечении антагонистом кальция амлодипином (норваском, фирма "Пфайзер", Нью-Йорк, США). Гипотеза данного исследования констатирует, что с точки зрения одинакового уровня регулирования АД результаты лечения на основе валсартана превосходят результаты лечения амлодипином в плане снижения показателей заболеваемости и смертности у больных с гипертензией и высоким риском ССЗ [1].

Методы исследования

Обоснование и схема исследования VALUE, в том числе и критерии исхода заболевания, статистические методы и исходные характеристики больных, профиль риска развития ССЗ и определение осложнений подробно изложены в других статьях [1, 2]. Были включены больные гипертензией обоего пола, в возрасте 50 лет и старше. У не лечившихся ранее больных средний уровень систолического АД (САД) должен быть в положении сидя от 160 до 210 мм рт. ст., а уровень диастолического давления (ДАД) – от 95 до 115 мм рт. ст. Для больных, уже получавших гипотензивное лечение, не устанавливали никакого нижнего предела АД, но устанавливали высокий уровень безопасности 210–115 мм рт. ст. и ниже. Помимо характеристики критериев АД исследователи

применяли специфический ранее определенный алгоритм, зависящий от факторов риска и возраста больных, для того чтобы отобрать для исследования больных с высоким риском развития ССЗ [1].

Исследование VALUE является многоцентровым, проводимым двойным слепым методом, рандомизированным, активно контролируемым, параллельным, групповым исследованием по изучению влияния двух видов лечения на уровни АД и конечные точки ССЗ при гипертензии. Сравнивают блокатор ангиотензивных рецепторов валсартан, назначаемый в дозе от 80 до 160 мг/сут; с антагонистом кальция амлодипином в дозе от 5 до 10 мг/сут (1-й и 2-й этапы). Можно назначить дополнительное лечение гидрохлортиазидом, меченным открытым способом радиоактивным изотопом, в дозе 12,5 или 25 мг (3-й и 4-й этапы). Коррекцию начальных доз осуществляли с интервалами в 1 мес. Для достижения целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. при необходимости можно дополнительно назначить гипотензивное средство, кроме других блокаторов рецепторов ангиотензина I типа, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов кальция – 5-й этап (рис. 1).

Больным произвольно назначали одну из схем лекарственного лечения, наблюдение осуществляют в течение 4–6 лет или до тех пор, пока у них не будет отмечаться первичное осложнение [1]. Это исследование основывается на конечных точках. Было подсчитано, что у 14 400 включенных больных необходимо определить 15% межгрупповое различие в исходах ССЗ с 90% способностью и достоверностью ($p<0,05$) в среднем в течение 5 лет лечения. К концу набора больных для исследования большое число пациентов уже дали письменное информированное согласие, и, в конце концов, в исследование было включено на 914 больных больше, чем планировали. Все больные подписали текст информированного согласия, одобренный соответствующими местными попечительскими, наблюдательными советами.

Межгрупповые различия анализировали с помощью теста Вилкоксона с использованием двух образцов или, когда это было уместно, с помощью двухстороннего точного теста Фишера.

Результаты исследования

Хотя 15 314 отвечающим требованиям исследования больным из 30 стран слепым методом назначили лечение с 31 декабря 1999 г., в данной статье приводятся све-

Рис. 1. Схема исследования по оценке долгосрочного применения гипотензивного средства валсартана. А – амлодипин; НСТЗ – гидрохлортиазид; V – валсартан.

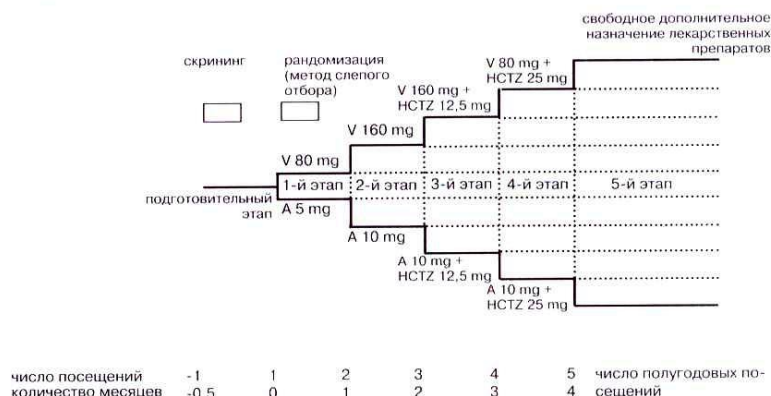
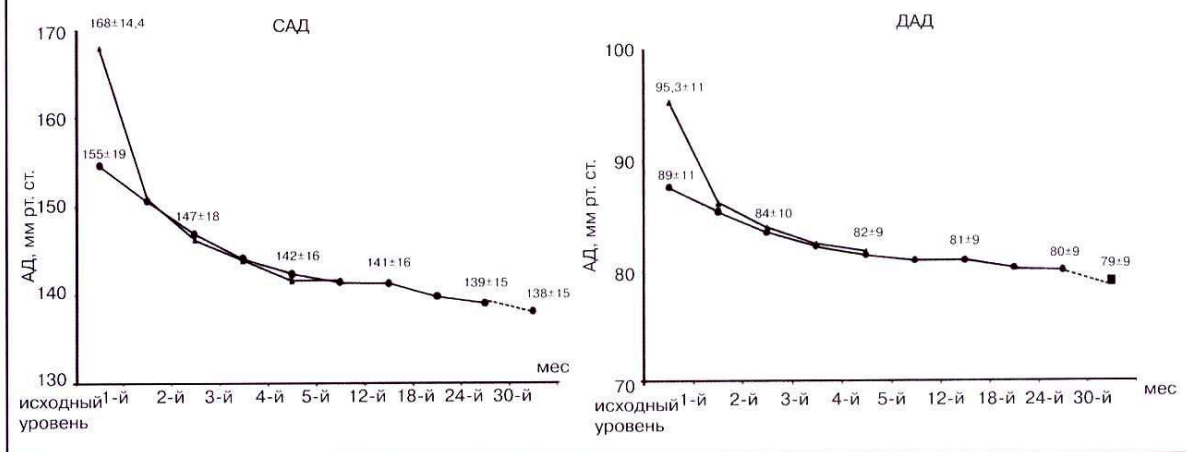


Рис. 2. Динамика АД в когорте, насчитывающей 13 449 больных, на которых имелись данные об АД перед исследованием и на 24-м месяце исследования (показано точками), и у 12 750 больных, на которых имелись данные об АД на 30-м месяце исследования (пунктирная линия). Треугольниками показаны уровни давления у 1051 больного, не получавшего гипотензивного лечения перед включением в исследование.



дения о 13 449 больных, у которых: 1) имелась полная информация об АД перед началом исследования; 2) имелись данные об АД на момент каждой временной точки на протяжении исследования до 24 мес; 3) имелись сведения о результатах лечения на 24-м месяце терапии. Кроме того, мы суммируем данные об уровнях АД в течение 30 мес для 12 570 больных, на которых в настоящее время имеются данные об уровне АД, полученные до начала исследования, на 24-м и 30-м месяцах, но результаты лечения на 30-м месяце с точки зрения уровня АД не были еще включены в карты больных. Следовательно, мы приводим данные о динамике АД и достижении контроля АД через 24 и 30 мес, но анализируем применение назначаемых вслепую лекарств только через 24 мес лечения.

Из 15 314 первоначально включенных больных были исключены 1864 человека из 24-месячного доклада в результате смерти (n=524), прекращения приема препарата по другим причинам (n=1012), а также в связи с отсутствием 24-месячных историй болезни (n=328). Среди больных, на которых имеются 30-месячные данные, было на 2744 человека больше первоначально рандомизированных больных по следующим причинам: смерть (n=529), прекращение приема препарата по другим причинам (n=1080), а также отсутствие историй болезни (n=1135) за 24 мес. Явно небольшое увеличение количества смертей в период между 24-м и 30-м месяцам вероятнее всего отражает степень полноты данных за 30 мес, установленную на момент написания данной статьи. Как было показано ранее, история болезней содержала только данные об уровнях АД. Вероятно, это число больных будет увеличено с учетом 1135 больных, у кото-

рых данные за 30 мес отсутствовали, если станет доступным полный комплект данных.

Инициатива, связанная с САД

Мы обратили внимание на тот факт, что АД меняется очень незначительно, начиная с 6-го месяца (когда можно было бы завершить наивысший уровень титрования лекарственных средств) и кончая 12-м месяцем. У большого числа больных в данной временной точке отмечены неконтролируемые уровни САД. Следовательно, мы предприняли все усилия для улучшения контроля за САД. Кроме обсуждения данной проблемы на совещании исследователей и знакомства с информационными бюллетенями мы проинформировали каждого исследователя о конкретных больных, у которых в их клиниках наблюдались неконтролируемые уровни САД. С этого времени на протяжении всего исследования мы внимательно наблюдали за динамикой АД с помощью ответственных врачей каждой группы (национальных координаторов).

Динамика АД во время исследования

На рис. 2 представлена динамика уровней АД в когорте, состоящей из 13 499 больных, на которых имелись данные об уровне АД за 24 мес. На пунктирной линии в конце кривой показана динамика уровней АД у 12 500 больных, на которых имеются записи АД на 24-м и 30-м месяцах. Из 13 499 больных, имеющих данные об АД за 24 мес, 12 398 (92,2%) получали перед своим включением в исследование гипотензивные средства и были "переклещены" на прием изучаемых лекарственных средств (показано кружками). Исходные уровни АД у

Рис. 3. Контролируемые показатели АД (<140 или <90 мм рт. ст. у больных в процентах) в период от их включения в исследование до 30-го месяца. Данные об АД за 24 мес имеются у 13 449 больных. Данные об АД за 30 мес имеются у 12 570 больных. Линией показан процент больных с контролируемым уровнем АД (САД и ДАД). Под данной величиной дан процент больных, принимавших наименьшие дозы лекарственного препарата при монотерапии, и процент больных, которые прошли наивысший этап титрования (5-й этап) в период от 6-го до 24-го месяца.

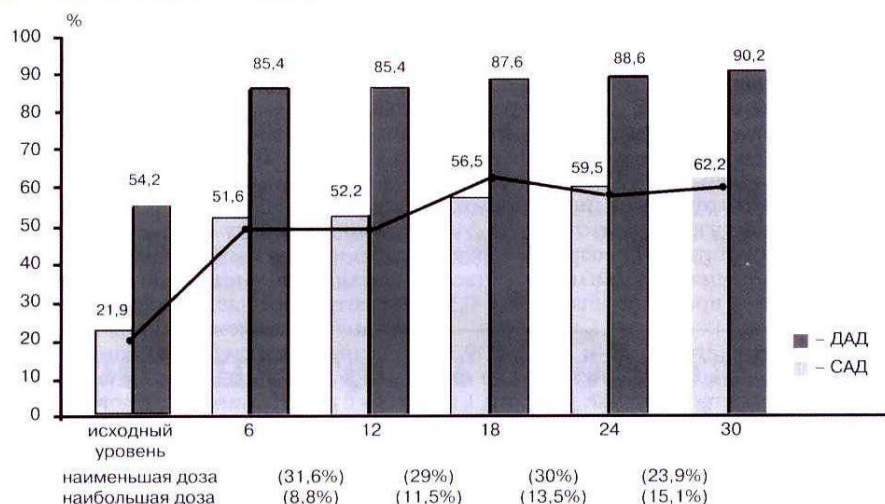


Рис. 4. Распределение контролируемых уровней АД на 30-м месяце (у 12 750 больных).

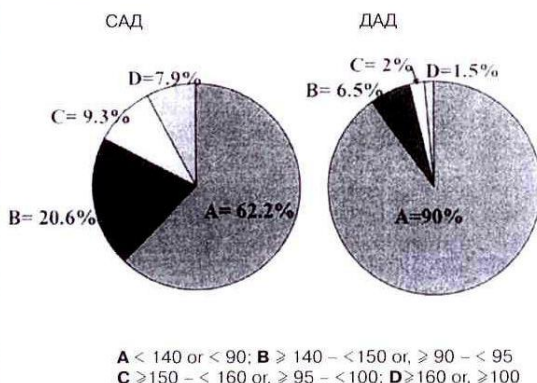
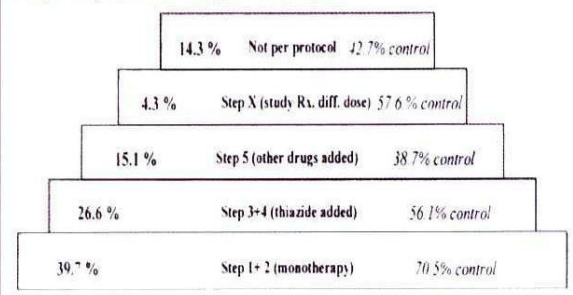


Рис. 5. Применение лекарственных средств и контроль АД на 24-м месяце исследования по оценке долгосрочного применения гипотензивного средства валсартана (у 13 449 больных). Цифры, выделенные жирным шрифтом, – проценты всех больных на разных этапах применения лекарственных средств (R_i). Цифры, выделенные курсивом, показывают процент больных с контролируемыми уровнями АД (< 140 и 90 мм рт. ст.) в рамках каждой категории.



1051 человека, не получавшего гипотензивных средств перед своим включением в исследование (показано треугольниками), были на 14,6/8,4 мм рт. ст. выше, чем таковые у ранее лечившихся больных. Однако в группах больных, как получавших лечение, так и не получавших его ранее, одинаковые уровни АД были достигнуты на 4-м месяце лечения, а после 6 мес показатели АД в обеих группах были идентичными. Уровни АД очень незначительно менялись в период между 4-м и 12-м месяцем, но после предпринятого улучшения контроля динамики АД (см. раздел "Методы") они начали снижаться у всех больных. Показатели (САД/ДАД) на 24-м месяце были на 1,3/1,0 мм рт. ст. ниже, чем на 12-м месяце ($p < 0,0001/0,0001$), а эти показатели на 30-м месяце были на 1,0/1,0 мм рт.ст. ниже, чем на 24-м месяце ($p < 0,0001/0,0001$).

Контроль АД и применение лекарственных средств

Уровень АД контролировали перед началом исследования, через 6 мес (когда следовало бы завершить начальный наивысший уровень титрования лекарственного средства) и через полгода после этого (рис. 3). Перед началом исследования у 21,9% больных отмечено САД < 140 мм рт. ст., этот процент больных с контролируемым САД увеличился до 59,5% больных на 24-м месяце и до 62,2% на 30-м месяце. Доля больных с контролируемым уровнем ДАД увеличилась с 54,2% до 88,6 и 90,2% больных соответственно. Контролируемый уровень как

САД, так и ДАД наблюдали у 60,5% больных на 30-м месяце. Как показано на рис. 3, применение лекарственных средств отражает лучшие показатели нормализации уровней АД. Снизился процент больных, принимавших самые малые дозы препарата при монотерапии, тогда как стали чаще применять наивысший уровень титрования (5-й этап).

На рис. 4 показана степень контроля АД на 30-м месяце. Тогда как у 62,2% больных отмечены контролируемые уровни САД, то "почти контролируемые" показатели САД (от ≥ 140 до < 150 мм рт. ст.) наблюдали еще у 20,6%, у 9,3% – неадекватно контролируемые показатели САД (от ≥ 150 до < 160 мм рт. ст.), а у 7,9% было "неконтролируемое" повышенное САД (≥ 160 мм рт. ст.). Параллельно с этим, на 30-м месяце ДАД (< 90 мм рт. ст.) было контролируемым у 90,2% больных; "почти контролируемые" показатели ДАД (≥ 90 до < 95 мм рт. ст.) отмечены еще у 6,5%; 2% имели неадекватно контролируемые показатели ДАД (от ≥ 95 до < 100 мм рт. ст.), а неконтролируемые показатели ДАД (≥ 100 мм рт. ст.) наблюдали у 1,3% больных.

На рис. 5 проиллюстрирована взаимосвязь результатов лечения и контроля АД на 24-м месяце. В данном случае процент больных на этом этапе лечения представлен буквами, написанными жирным шрифтом, а процент регулирования АД показан цифрами, выделенными курсивом. Через 2 года в данном исследовании 66,3% больных получали интенсивную монотерапию или в дополнение мочегонное средство. Другим 15,1% больных

добавили разрешенные протоколом гипотензивные средства. Еще 4,3% больных врачи назначили определенные протоколом лекарственные средства, но в дозах, отличающихся от предписанных (например, мочегонное средство, добавленное уже на 1-м этапе монотерапии, или один компонент терапии, исключенный из этапа протокола). Таким образом, всего 81,4% больных принимали лекарства, предусмотренные протоколом исследования, а 85,8% получали лекарственные препараты, изучавшиеся в исследовании VALUE. Остальных 18,5% больных наблюдали в наших клиниках, но они не получали лечение согласно протоколу исследования. Среди них 6,3% больных принимали дополнительно лекарственные средства, не предусмотренные данным протоколом, 3,7% не принимали изучаемые препараты на 24-м месяце ("временная" отмена приема препарата), 8,3% все время отказывались от приема изучаемых лекарственных средств, а сведения о приеме препаратов у 0,3% больных отсутствовали.

На рис. 5 также показано, что на 24-м месяце 39,7% больных все еще получали монотерапию и среди них почти у 30% отмечены неконтролируемые уровни АД, по дна их лечения дополнительные этапы протоколы не применяли. На 24-м месяце 23,9% больных прошли только 1-й этап монотерапии. В этой группе больных целевой уровень АД достигнут не был у 25% больных, но принимаемые дозы в дальнейшем не корректировали. Таким же образом в группе больных, которым дополнительно назначали диуретики, целевое АД не было достигнуто приблизительно у 44% больных, но им не назначали 5-й этап протокола.

Обсуждение

Исходный статус 12 398 больных, получавших гипотензивное лечение до своего включения в исследование VALUE, дает представление о способе лечения гипертензии в обычной клинической практике. Только у 21,9% от общего числа больных, лечившихся от высокого САД на момент их включения в исследование, исходный уровень контролировали на уровне ниже 140 мм рт. ст. по сравнению с 54,2% с контрольной группой (<90 мм рт. ст.) ДАД. Эти данные подтверждают наши наблюдения о том, что практикующие врачи более успешно контролируют ДАД, чем САД [3–9]. Через 24 мес в данном исследовании процент больных с контролируемыми уровнями САД и ДАД увеличился до 59,3 и 88,5% соответственно. Дальнейшее увеличение процента больных с контролируемыми уровнями САД до 62,2% больных и ДАД до 90,2% больных отмечено среди тех, кто полностью прошел 30-месячное обследование (см. рис. 3). Поскольку данное исследование VALUE проводится в определенных клинических условиях, его результаты демонстрируют, что врачами могут быть достигнуты гораздо лучшие контролируемые показатели, когда они работают в структурированной среде при установлении целевых уровней АД при использовании простого алгоритма для их достижения, при осведомленности как больного, так и персонала о важности достижения адекватного контроля АД.

Несмотря на значительное улучшение контроля АД в исследовании VALUE, наши временные точки (24-й и 30-й месяцы) его результатов тем не менее не идеальны. Однако результаты, приведенные в данной статье, значительно лучше результатов большинства опубликованных исследований. Уровень САД, достигнутый в исследовании VALUE, был в среднем на 16 мм рт. ст. ниже уровня, зарегистрированного во втором исследовании (STOP-2) [10] по профилактике инсульта и в скандинавских исследованиях (NORDIL) [11] по изучению дилатационного исследования (SYST-EUR) [12], поставившем повышенному САД и на 11 мм рт. ст. меньше, чем в исследовательском проекте (CAPP) [13] по профилактике каптоприлом. На 30-м месяце исследования VALUE был достигнут уровень АД на несколько миллиметров ниже по сравнению с окончательным уровнем, полученным в исследовании повышенного САД у пожилых людей

(SHEP) [14] и в исследованиях оптимального лечения гипертензии (HOPE) [15]. Конечный показатель САД, приведенный в недавно опубликованной статье о результатах исследования (LIFE) [16] с использованием лосартапа для снижения давления в конечной временной точке, был на 6 мм рт. ст. ниже при приеме данного препарата и на 7,3 мм рт. ст. выше при лечении atenolолом, чем средний показатель САД, достигнутый на 30-м месяце исследования VALUE. Наши средние показатели САД, полученные на 30-м месяце, сходны с показателями, отмеченными в конце вмешательства как цели в исследовании (INSIGHT) [17] по лечению гипертензии.

Стоит признать, что во всех перечисленных исследованиях предусматривался выходной период, предшествующий периоду включения больных в исследование, тогда как в исследовании VALUE большинство больных переключали с интенсивного лечения на лечение, предусмотренное нашим протоколом исследования. Это затрудняет сравнение показателей АД при включении больных в наше исследование с таковыми в других исследованиях. Однако мы можем сравнить наши результаты с результатами исследования (ALLHAT) [18], связанного с гипотензивным и липидопонижающим лечением по предотвращению сердечного приступа, в котором также применяли метод переключения. Сравнение средних показателей САД, отмечавшихся в исследовании ALLHAT, с таковыми в исследовании VALUE в одной и той же временной точке (2 года в обоих исследованиях) показало, что достигнутый в первом исследовании уровень АД был ниже уровня АД, наблюдавшегося в исследовании VALUE. Уровень САД, зарегистрированный на 2-м году исследования VALUE, составил 139 мм рт. ст. по сравнению с 135,9; 137,1 и 138,4 мм рт. ст. в группах лечения соответственно хлорталидоном, амлодипином и лизинаприлом в исследовании ALLHAT. Однако это сравнение нельзя назвать уместным, так как исходный уровень САД (146,2 мм рт. ст.) в исследовании ALLHAT был значительно ниже данного показателя (155,2 мм рт. ст.) в исследовании VALUE. Фактически в группе хлорталидона в исследовании ALLHAT, в которой был достигнут наименьший показатель САД на фоне терапии, снижение исходного уровня САД составило 10,3 мм рт. ст. по сравнению с его снижением на 16 мм рт. ст. в исследовании VALUE.

В то время, как во всех статьях сообщается о достигнутых уровнях АД в других исследованиях, только в некоторых обсуждаются результаты контроля АД. В конце исследования LIFE [16] отмечался успех контроля уровня САД (≤ 140 мм рт. ст.) у 48% больных, тогда как более точный его показатель ниже 140 мм рт. ст. был достигнут у 62,2% больных на 30-м месяце исследования VALUE. Это представляет особый интерес, поскольку исследование LIFE является одним из первых по изучению отдаленных результатов лечения гипертензии, в котором использовали для контроля АД блокатор ангиотензиновых рецепторов. В исследовании ALLHAT через 2 года лечения хлорталидоном, амлодипином и лизинаприлом успех контроля АД (<140 и <90 мм рт. ст.) отмечен у 61; 57,4 и 54,1% больных соответственно. В той же самой временной точке показатель эффективности контроля АД составил 57,6%.

В национальных обследованиях [7] около 75% из лечившихся больных гипертензией продолжают получать монотерапию даже при плохом контроле АД, преимущественно при контроле САД. Обнадеживает (см. рис. 5) то, что на 24-м месяце нашего исследования меньшая доля больных (39,7%) продолжала оставаться на монотерапии по сравнению с 66% больных – процент больных, отмечавшийся в национальных обследованиях [7]. Среди 5342 больных, все еще получавших на 24-м месяце монотерапию, у 70,5% был возможен адекватный контроль АД (<140 и <90 мм рт. ст.). Однако почти 30% больных продолжали получать монотерапию, несмотря на неадекватный контроль АД (≥ 140 и 90 мм рт. ст.). Среди этих больных у 27,9% отмечен неконтролируемый уровень САД и только у 6,5% целевой уровень ДАД не был достигнут. Врачи могли бы принять соответствующее кли-

ническое решение в отношении лечения некоторых из этих больных, но мы доказали, что можно было подобрать для большего числа включенных в исследование VALUE больных соответствующие дозы мочегонных средств. В клинических испытаниях подчеркивали необходимость проведения комбинированной терапии для достижения точных целевых уровней АД, и протоколом исследования VALUE предусматривалось дополнительное назначение в таких случаях диуретиков. Тем не менее врачи, участвовавшие в нашем исследовании, отнеслись более серьезно к данному указанию в отношении контроля ДАД, чем контроля САД. Наверняка в исследовании VALUE имеются некоторые лица, у которых повышенное САД не поддавалось лечению. Так, уровень АД оставался слишком высоким у 61,3% среди больных, получавших дополнительную терапию лекарственными средствами и диуретиками в наивысших дозах (5-й

этап). Тем не менее точный процент и клинические характеристики больных, у которых повышенное САД не поддается лечению, будут известны только после того, как будут использованы в полной мере все терапевтические методы контроля АД, предусмотренные протоколом исследования VALUE.

Представленные результаты демонстрируют, что организационные и образовательные мероприятия по улучшению контроля САД могут быть эффективными. Наша инициатива по снижению АД была хорошо воспринята участвовавшими в данном исследовании врачами, и уровень АД продолжает снижаться. Мы полагаем, что установка фиксированного поэтапного алгоритма применения лекарственных средств является важной составляющей улучшения контроля АД в исследовании VALUE.

Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста

Л.А.Некрутенко, А.В.Агафонов, Д.А.Лыкова
Государственная медицинская академия, Пермь

Резюме. Функциональное состояние эндотелия изучено у 51 больного артериальной гипертензией II–III стадии пожилого возраста в процессе 3-х месячного лечения индапамидом ретард. Оценивалась сосудодвигательная функция эндотелия и толщина комплекса интима-медиа с помощью ультразвукового дуплексного сканирования артерий. Выявлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации и структурное ремоделирование периферических артерий. Индапамид ретард, наряду с высокой антигипертензивной активностью, положительно влиял на структурные и функциональные характеристики плечевых артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия пожилых, дисфункция эндотелия, индапамид ретард.

Endothelial dysfunction and opportunities of its correction by indapamid retard in elder hypertensives.
Necrutenko L., Agafonov A., Likova D.

Summary. The functional condition of endothelium is investigated at 51 elderly patients with arterial hypertension II–III of a stage during 3 monthly treatments by indapamid retard. Endothelial vasodilatation function and thickness of a complex intima - media were evaluated with ultrasonic duplex scanning of arteries. It has been revealed reduced endothelium-dependent vasodilatation and structural remodeling of peripheral arteries in elderly hypertensives. Alongside with high antihypertensive activity, indapamid retard positively influenced on structural and functional characteristics of humeral arteries.

Key words: arterial hypertension in elderly, endothelial dysfunction, indapamid retard.

Конец XX века ознаменовался не только интенсивным развитием фундаментальных представлений об артериальной гипертензии (АГ), но и критическим пересмотром ряда положений о причинах, механизмах развития и лечении этого заболевания. Для теоретиков и клиницистов отчетливо сформировалось направление для изучения полипотентной эндотелиальной клетки как основного «дирижера» сердечно-сосудистой системы, гемостаза и органа-мишени при АГ. Эндотелиальный монослой регулирует также пролиферацию, иммунный ответ, миграцию клеток крови в сосудистую стенку, синтез факторов воспаления, их ингибиторов, сосудистый тонус, репаративные процессы.

Под дисфункцией эндотелия понимают нарушение паритета между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных продуцентов эндотелия – с другой. При АГ нарушается тонкий баланс между важнейшими функциями эндотелия, что в конечном итоге реализуется прогрессированием болезни с развитием сердечно-сосудистых осложнений [1–3].

В настоящее время наличие дисфункции эндотелия при эссенциальной АГ не вызывает сомнения [4]. В клинической практике оценить сосудодвигательную функцию эндотелия при различных состояниях позволяют неинвазивные методы, основанные на измерении диа-

метра сосуда с помощью ультразвуковых аппаратов высокого разрешения в доплерографическом режиме [5–8]. Для выявления изменений реактивности сосудов используют различные эндотелийзависимые и независимые стимулы. Большой интерес для клиницистов представляют также прогностические возможности эндотелиальной дисфункции [9–12].

Основой современной терапии АГ является постулат о необходимости коррекции дисфункции эндотелия как показателе адекватности антигипертензивного лечения. Фактически это означает, что снижение артериального давления (АД) без нормализации функции эндотелия не может считаться успешно решенной клинической задачей [2, 13, 14]. Много работ посвящено изучению влияния на функцию эндотелия различных групп препаратов первого ряда в терапии АГ: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-блокаторов, антагонистов ангиотензина II, антагонистов кальция и других. Интерес представляет также тиазидоподобный диуретик арифон-ретард, который кроме гипотензивного эффекта оказывает прямое вазодилатирующее действие за счет увеличения синтеза эндотелиального простациклина и обладает антиоксидантными свойствами, повышая биодоступность NO [15–18]. По результатам экспериментального исследования W. Bockel и соавт. [19], индапамид вызывал регрессию гипертрофии миокарда, обусловленную перегрузкой давлением за