

Исходное клиническое состояние и эффективность лечения у больных нестабильной стенокардией при высокой и низкой солнечной активности ($M \pm m$)

Показатели	Нестабильная стенокардия	
	Высокая СА подгруппа А (n=120)	Низкая СА подгруппа В (n=80)
Кол-во болевых приступов в день	8,88±0,24 *	6,66±0,31
Суточная потребность в нитроглицерине (табл.)	10,74±0,95 *	7,45±0,54
Эффективности лечения (баллы)	2,33±0,06 *	2,62±0,06

Примечание: СА – солнечная активность;

* - различие между подгруппами А и В статистически достоверно, $p < 0,05$.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Баев, В.М. Вторичная профилактика хронических заболеваний пожилых пациентов методом немедикаментозного управления микрореологией крови / В.М. Баев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. - № 2. - С. 46-50.
- Воскобой, И.В. Взаимосвязи функционального состояния тромбоцитов, антитромбогенной активности стенки сосудов и реологических свойств крови у больных нестабильной стенокардией: Дис... канд. мед. наук / И.В. Воскобой //: - СГМИ - Саратов, 1995. – 338 с.
- Коркушко, О.В. Роль дестабилизации гемоваскулярного гемостаза в развитии ишемии миокарда у больных ИБС старшего возраста с ишемической болезнью сердца и возможности медикаментозной коррекции выявленных изменений / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Материалы II Всерос. науч. конф. с международным участием. – М., 2005. – С. 176-177.
- Изменения реологических характеристик эритроцитов крови больных с хронической цереброваскулярной патологией под воздействием гелиогеофизических факторов / Е.А. Сазанова, В.Г. Ионова, Ю.Я. Варакин, Н.П. Сергеев и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. - № 2. – С.41-45.
- Лопатина, Н.А. Особенности клинического течения, антикоагулянтной защиты и гемореологии у больных нестабильной стенокардией: Автореф. дис... канд. мед. наук / Н.А. Лопатина //: - СГМУ - Саратов, 2004. – 23 с.
- Парфенов, А.С. Анализатор крови реологический АКР-2. Определение реологических свойств крови (методические рекомендации) / А.С. Парфенов, А.В. Пешков, Н.А. Добровольский. – М.: НИИ физико-химической медицины, 1994. – 15 с.
- Паршина, С.С. Адаптационные механизмы системы гемостаза и реологии крови у больных различными формами стенокардии: Автореф. дис... докт. мед. наук / С.С. Паршина //: - СГМУ - Саратов, 2006. – 48 с.
- Рагульская, М.В. Влияние солнечных возмущений на человеческий организм / М.В. Рагульская, О.В. Хабарова // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2001. - №2. – С. 5-14.
- Ройтман, Е.В. Использование метода математического моделирования для изучения агрегатного состояния крови. Модель гемореологической кривой / Е.В. Ройтман, К.А. Перевертин // Гематология и трансфузиология. – 1996. - № 3. – С. 36-40.
- Рутберг, Р.А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови / Р.А. Рутберг // Лабораторное дело. – 1961. - № 6. – С. 6-7.
- Хабарова, О.В. Влияние космофизических факторов на биосферу / О.В.Хабарова // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2002. - № 2. – С. 25-39.
- Чижевский, А.Л. Земное эхо солнечных бурь / А.Л. Чижевский. – М.: Мысль, 1973. – 360 с.
- Becker R.C. The role of blood viscosity in the development and progression of coronary artery disease // Cleveland Clin. J. Med. – 1993. – V. 60, № 5. – P. 353-358.
- Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study / G.D.O. Lowe, A.J. Lee, A. Rumley et al. // Brit. J. Haematol. – 1997. – V. 96, № 1. – P. 168-173.
- Charlton K. E. Physical activity, change in blood pressure and predictors of mortality in older South Africans-a 2-year follow-up study / K.E. Charlton, E.V. Lambert, J. Kreft // S. Afr. Med. J. -1997. – V. 87(9). – P. 1124-1130.
- Cicco G. Red blood cell (RBC) deformability. RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension / G. Cicco, A. Pirelli // Clin. Hemorheology and Microcirculation. – 1999. – V.21 (3-4). – P. 169-177.
- Involvement of erythrocyte aggregation and resistance to flow in acute coronary syndromes / C. Pfaffertott, G. Moessmer, A.M. Ehrly, R.M. Bauersachs // Clin. Hemorheology and Microcirculation. -1999. – V. 21, №1. – P. 35-43.
- Lominadze D. Red blood cell behavior a low flow rate in microvessels / D. Lominadze, G. Mchedlishvili // Microvasc. Res. - 1999. – V. 58. – P. 187-189.
- Penco M. Modifications of whole blood filterability during acute myocardial infarction / M. Penco, S. Romano, A. Dagianti // Clin. Hemorheology and Microcirculation. - 2000. – V.22, №2. – P. 153-159.
- The role of whole blood viscosity in premature coronary artery disease in women / T.L. Backer, M. Buyezere, P. Segers et al. // Atherosclerosis. - 2002. – V.165 (2). – P. 367-373.

УДК 616-002.78-07:616.12-008.331.1-085.225.2]-079.8-073.178(045)

ПРИМЕНЕНИЕ АМЛОДИПИНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

А.П. Ребров, Н.А. Магдеева

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»

Целью настоящей работы явилось изучение вопросов, связанных с особенностями суточных ритмов артериального давления, эффективности амлодипина при сочетании подагры и артериальной гипертензии. Всем паци-

Саратовский научно-медицинский Журнал № 1 (19) 2008, январь-март

ентам проводилось суточное мониторирование артериального давления изначально и через 3 месяца терапии. Установлено, что у больных подагрой нарушен суточный профиль (Non-dipper); пролонгированные антагонисты кальция являются препаратами выбора при сочетании подагры и артериальной гипертензии. **Ключевые слова:** подагра, артериальная гипертензия, амлодипин.

AMLODIPINI IN THE MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH GOUT

A.P. Rebrov, N.A. Magdeeva

Saratov State Medical University

The aim of the present work was a detailed study of questions connected with the peculiarities of circadian blood pressure profile, efficiency of amlodipine in patients with gout and arterial hypertension. We used 24-hour blood pressure monitoring before and after 3-months treatment. Patients with gout showed the disturbances of circadian blood pressure profile (Non-dipper). Prolonged calcium antagonists are the best drugs for the hypertensive patients with gout.

Key words: gout, arterial hypertension, amlodipini.

В настоящее время диагностика и лечение подагры является актуальной проблемой терапии, что связано не только с увеличением распространенности заболевания, но и с чрезвычайно частым ее сочетанием с такими патологиями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет. Согласно современным представлениям, подагра рассматривается как метаболическое заболевание [1, 2]. Доказано, что гиперурикемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, она влияет на прогрессирование атеросклеротического процесса, зачастую лежит в основе артериальной гипертензии [3, 4, 5]. Препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистой патологии, в значительной степени уменьшают уровень мочевой кислоты сыворотки крови, увеличивают эффективность применения антигиперурикемических средств у больных подагрой. Так, фенофибрат исследователи рассматривают как потенциально новое средство для лечения и профилактики подагры [6]. В то же время существует множество препаратов, используемых для коррекции сопутствующей патологии, которые отрицательно влияют на обмен мочевой кислоты и могут усилить проявления подагры. Диуретики считаются средствами первого ряда для длительной терапии больных с артериальной гипертензией (АГ). Все классы мочегонных препаратов противопоказаны при подагре. Показано, что не существует более безопасного класса диуретиков. Все препараты данной группы ингибируют экскрецию мочевой кислоты, приводя к гиперурикемии. в-адреноблокаторы также не являются препаратами выбора при сочетании подагры и АГ, так как они увеличивают инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, усугубляя гиперурикемию [2]. Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения АГ у больных подагрой. Под метаболической нейтральностью понимают влияние не только на липидный и углеводный обмен, но и на уровень мочевой кислоты [1].

Помимо непосредственного патологического влияния повышенного уровня мочевой кислоты на сосудистую стенку, актуальной проблемой у больных подагрой является воздействие повышенного артериального давления (АД), которое чрезвычайно часто встречается у данной категории пациентов [7]. Артериальная гипертензия, как известно, значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [7, 8]. Важной проблемой является применение патогенетически обоснованной, безопасной гипотензивной терапии,

обеспечивающей адекватный контроль АД в течение суток. У больных подагрой, страдающих АГ, необходимо учитывать взаимосвязь сложных метаболических процессов, чтобы не увеличить риск терапевтически-индуцированной подагры [1]. Адекватная гипотензивная терапия подразумевает выбор препарата, обладающего возможностью дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции. Далеко не все препараты, входящие в стандарты лечения сердечно-сосудистых заболеваний, удовлетворяют этим условиям у пациентов, страдающих подагрой.

В настоящее время известно, что метаболически нейтральными препаратами, обеспечивающими оптимальный контроль артериального давления, являются антагонисты кальция дигидропиридинового ряда длительного действия (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [2], блокатор АТ1-рецепторов ангиотензина II (лозартан) [9]. Среди указанных групп препаратов особое место принадлежит пролонгированным антагонистам кальция. Механизм действия связан с блокированием медленных кальциевых каналов и препятствованием внутриклеточной гиперкальциемии, с расслаблением гладких мышц и снижением периферического сосудистого сопротивления. Период полувыведения амлодипина равен 35-50 ч. В многочисленных многоцентровых исследованиях (NORDIL, INSIGHT, VHAT, HOT, ALLHAT) показано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии антагонистами кальция пролонгированного действия. Неоспоримым преимуществом препаратов является возможность использования их у пациентов с метаболическим синдромом, так как они не обладают отрицательным влиянием на углеводный, липидный, пуриновый обмен [11, 12].

В настоящее время существует большое количество исследований, посвященных диагностике, тактике выбора препаратов при артериальной гипертензии, однако недостаточно данных об особенностях суточного профиля АД у больных подагрой, эффективности, переносимости применения антагонистов кальция при сочетании подагры и АГ. Известно, что нарушение суточного профиля АД является дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [12].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей суточных ритмов АД, эффективности применения амлодипина при сочетании подагры и АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных первичной подагрой – основная группа (ОГ) (32 мужчины и 8 женщин), средний возраст – $52,88 \pm 2,08$ года (от 30 до 76 лет). Диагноз подагры был определен на основании классификационных критериев Wallace и соавт., рекомендованных ARA в 2001 г. Критериями не включения являлись наличие ассоциированных с АГ состояний (в том числе, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца), сопутствующие хронические болезни в стадии обострения, острый приступ подагрического артрита. Все обследованные пациенты страдали АГ (длительность болезни от 1 года до 30 лет); риск был расценен как высокий и очень высокий.

Группу сравнения (ГС) составили 20 пациентов с артериальной гипертензией, сопоставимых по возрасту, полу, сопутствующей патологии. В контрольную группу (КГ) были включены 20 клинически здоровых лиц. Всем обследованным лицам проводились общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД в условиях стационара, определение антитромбогенной активности сосудистой стенки.

У больных подагрой проводились исследования, необходимые для подтверждения диагноза, выявления особенностей течения заболевания, поражения различных органов и систем (мочевая кислота сыворотки крови и суточной мочи, рентгенография пораженных суставов, пункция суставов, ультразвуковое исследование почек). Наиболее часто поражались суставы нижних конечностей. У подавляющего большинства больных (87%) вовлечение суставов начиналось с артрита плюснефалангового сустава I пальца стопы. Средняя длительность заболевания составила $9,65 \pm 2,03$ года (от 0,6 до 32 лет), обращались к врачу в среднем на 10-й год болезни. У 68% пациентов диагностирована тофусная подагра, к которой относили подкожные, внутрикостные тофусы (симптом «пробойника»), нефролитиаз. Гиперурикемия выявлена у 73% больных подагрой. Артериальная гипертензия у данной категории пациентов клинически отличалась малосимптомностью, в связи с чем более половины пациентов не контролировали АД и не принимали регулярно гипотензивные препараты. На амбулаторном этапе 46% обследованных больных подагрой с гипотензивной целью принимали иАПФ, антагонисты кальция, адrenoблокаторы, диуретики (10%), комбинированные препараты; на фоне терапии целевой уровень АД был достигнут лишь у 15% больных.

При поступлении в стационар всем обследованным лицам проводилось суточное мониторирование АД с частотой 15 мин. в дневные часы и 30 мин. в ночные часы. Оценивались следующие показатели: среднее АД, максимальное АД, минимальное АД, вариабельность АД, гипертонический индекс времени АД. Все параметры определялись как для систолического АД (САД), так и для диастолического АД (ДАД).

Всем пациентам в качестве гипотензивной терапии назначался амлодипин – Амловас (Юник Фармасьютикал Лабораториз) в начальной дозе 5 мг/сут. Титрование дозы препарата проводилось через 3-5 дней пребывания в стационаре с увеличением до 10 мг/сут. при необходимости или комбинирование с иАПФ. Через 3 месяца регулярного приема гипотензивных препаратов проводилось повторное суточное мониторирование АД. В течение этого времени контроль эффективности терапии, наличия побочных эффектов осуществлялся при ежемесячных визитах пациентов.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0, описательной статистики. Результаты расценивались как статистически значимые при величинах достигнутого уровня достоверности (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе эффективности терапии амлодипином АГ у больных подагрой следует отметить, что все пациенты указывали на достаточно высокую эффективность препарата по субъективным ощущениям и казуальным измерениям АД. Самостоятельно отменил препарат 1 больной в связи с возникновением ощущения «сердцебиения» через 2 суток от момента приема амлодипина. Других возможных побочных эффектов в наблюдаемой группе пациентов не было. У 18 (45%) больных целевой уровень АД был достигнут в течение 4-6 дней на фоне монотерапии – приема 5 мг препарата в сутки.

У остальных 22 (55%) больных через 4-6 дней от начала приема амлодипина не был достигнут целевой уровень АД, что потребовало увеличения дозы до 10 мг/сут. Через 3-4 дня от момента увеличения дозы препарата при контроле эффективности проводимой терапии нормализация АД была отмечена у 19 (47,5%) пациентов, т.е. АД стабилизировалось через 7-10 дней от начала приема препарата. У 3 (7,5%) пациентов не удалось достичь целевых значений АД в течение 7-10 дней, в связи с этим была рекомендована комбинированная гипотензивная терапия (Амловас и и-АПФ – эналаприл).

В дальнейшем после выписки из стационара при ежемесячных визитах проводилось измерение АД. На фоне приема рекомендованной гипотензивной терапии у 29 (73 %) пациентов АД было в пределах целевых значений, у 10 (25 %) – в пределах высокого нормального АД. Все больные отмечали хорошую переносимость препарата Амловас.

Усредненные показатели суточного мониторирования АД у больных подагрой и пациентов, страдающих АГ представлены в таблице 1.

При наличии подагры артериальная гипертензия отличается более тяжелым течением, о чем свидетельствуют более высокие показатели среднего систолического, диастолического, пульсового АД, максимального и минимального АД, индекса времени гипертензии, вариабельности АД, хотя данные различия по сравнению с аналогичными параметрами у лиц группы сравнения не достигали статистически значимых.

Однако существенные отличия отмечены в особенностях циркадного ритма АД. Так, у большинства больных подагрой (73,7%) выявлен суточный профиль с недостаточной степенью снижения АД (Non-dipper); у 21% пациентов регистрировалось устойчивое повышение АД в ночные часы (Night-peaker), нормальную степень снижения АД имели лишь 5 % больных (Dipper), тогда как у больных АГ преимущественно (62,5%) наблюдался профиль dipper, в 25 % случаев – non-dipper, у 12,5% пациентов – night-peaker. Таким образом, среди больных подагрой достоверно чаще регистрировался профиль non-dipper по сравнению с лицами, страдающими АГ ($p < 0,01$).

Через 3 месяца терапии субъективное улучшение самочувствия отметили все обследованные пациенты; сохранялась хорошая переносимость препарата; отсутствовали побочные эффекты. При казуальном измерении показатели АД находились в пределах целевых значений у 85% больных, у 15

% регистрировалось высокое нормальное АД. При динамическом исследовании по результатам проведенного СМАД достоверно снизились показатели среднего САД и ДАД, уменьшился индекс времени гипертензии (табл. 1). При анализе суточного профиля АД была отмечена тенденция к нормализации значений – уменьшение количества пациентов, имеющих суточный профиль Night-peaker, с 21% до 16 %, увеличение количества лиц с нормальной степенью снижения АД в ночные часы. Однако не было получено статистически значимых отличий изменения суточного профиля АД, что, возможно, связано с недостаточно длительным приемом амлодипина.

Выводы

1. При наличии подагры и артериальной гипертензии наблюдается низкая приверженность к гипотензивной терапии, что может быть связано с рецидивирующим суставным синдромом, средним возрастом пациентов (высокая социальная активность), субъективно удовлетворительной переносимостью повышенного АД.

2. У больных подагрой нарушен суточный профиль АД (характерен профиль с недостаточной степенью снижения в ночные часы - Non-dipper).

3. Амлодипин является препаратом выбора при сочетании подагры и артериальной гипертензии.

Таблица 1

Показатели суточного мониторирования АД у больных подагрой и артериальной гипертензией

Показатели	Больные подагрой n=40		Больные артериальной гипертензией, n=20
	до лечения	через 3 месяца терапии	
Среднее САД	139,5±4,3	128,1±3,8*	136,2±7,6
Max САД	171,3±5,9	153,4±3,7**	160,8±9,5
Min САД	113,1±3,2	92,3±2,5***	110,3±7,1
Индекс времени САД	49,5±8,8	26,7±4,2***	42±14,9
Вариабельность САД	19,67±5,2	15,4±4,1	13,7±1,5
Среднее ДАД	85±3	76±3,2*	86,8±6
Max ДАД	109,5±4,8	93±2,1***	107,5±8,4
Min ДАД	65,4±2,4	66,3±1,2	63,7±5,9
Индекс времени ДАД	34,3±7,4	10,4±3,2***	36,7±15
Вариабельность ДАД	11,2±0,6	12,2±1,1	11,2±1,1
Пульсовое АД	53,77±2,09	52,1±0,6	49,1±3,4

Примечание: * достоверность различий между показателями АД больных подагрой

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барскова, В.Г. Подагра и синдром инсулинорезистентности / В.Г. Барскова, В.А. Насонова // Рус. мед. журн. - 2003. - Т. 11. - №23. - С. 1299-1301.
2. Елисеев, М.С. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, В.А. Насонова // Клиническая геронтология. - 2006. - №2. - С. 29-33.
3. Alderman, M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease / M.H. Alderman // Cur Hypertens Rep. - 2001. - №3. - P. 184-188
4. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke / C.J. Wer, S.W. Muir, M.R. Walters, K.R. Lees // Stroke. - 2003. - №34. - P. 1951-1956.
5. Resurrection of Uric Acid as a Causal Risk Factor in Essential Hypertension / Richard J. Johnson, I. Dan et al. // Hypertension. - 2005. - №45. - P. 18.
6. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout / M. D. Feher, A. L. Hepburn, M. B. Hogarth et al. // Rheumatology. - 2003. - №42. - P. 321-325.
7. Kannel, W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study / W.B. Kannel // Am J Hypertens. - 2000. - V. 13. - №1. - Pt. 2. - 3S-10S.
8. Puig, J.G. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension / J.G. Puig, L.M. Ruilope // J Hypertens. - 1999. - V. 17. - №7. - P. 869-872.
9. Рюаткина, Л.А. Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных с артериальной гипертензией и возможностях лозартана / Л.А. Рюаткина // Кардиология. - 2006. - №4. - С. 89-94.
10. Максимов, М.Л. Амлодипин в лечении артериальной гипертензии / М.Л. Максимов, А.К. Стародубцев, Л.И. Светлый // Рус мед журн. - 2006. - Т. 14. - №10. - С. 777-781.
11. Джаиани, Н.А. Применение амлодипина при артериальной гипертензии / Н.А. Джаиани // Рус. мед. журн. - 2006. - Т. 14. - №20. - С. 1468-1472.
12. Волков, В.С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью / В.С. Волков, Е.С. Мазур // Кардиология. - 2000. - №3. - С. 27-30.

УДК 612.143:616.12-008.331:612.141:612.6-055]-07(470.4)(045)

СИСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ: БИОФИЗИЧЕСКИЕ, ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

А.А. Свистунов, Т.П. Денисова, Е.Г. Волкова, Л.И. Малинова

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ» Росздрава

Статья посвящена изучению особенностей систолического артериального давления (АД) среди населения крупного промышленного центра. На основе сплошного измерения артериального давления среди взрослого населения трех территорий города выявлена этапность возрастзависимых изменений систолического артериального