

Влияние антигипертензивной терапии на функциональное состояние системы гипофиз–гонады у пациентов с артериальной гипертензией

Н.В.Иванов

Кафедра Эндокринологии им. акад. В.Г.Баранова Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Резюме. Целью работы было изучение влияния гипотензивной терапии блокаторами медленных кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами β -адренергических рецепторов на метаболизм и содержание в крови основных андрогенов надпочечников и гонад, а также уровень инсулинорезистентности у мужчин с артериальной гипертензией (АГ). Обследован 91 пациент с АГ и 15 здоровых паритетных по возрасту мужчин, составивших контрольную группу. У мужчин с АГ, получавших терапию блокаторами медленных кальциевых каналов или ИАПФ, выявлено снижение уровня инсулина, повышение уровней дегидроэпиандростерона-сульфата и свободного тестостерона на 30-й день лечения. У мужчин с АГ, получавших терапию блокаторами β -адренергических рецепторов, выявлено повышение уровня инсулина и снижение уровней основных надпочечниковых и тестикулярных андрогенов в сравнении с показателями до начала лечения. Уровни гонадотропных гормонов, эстрадиола и кортизола не изменились под влиянием терапии и не отличались в сравниваемых группах. Наличие наследственной отягощенности по АГ оказывает модулирующее влияние на гормональный ответ у мужчин с АГ под влиянием гипотензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, андрогены, тестостерон, дегидроэпиандростерон

Impact of antihypertensive therapy on the functional state of the pituitary-gonadal system in patients with arterial hypertension

N.V. Ivanov

Summary. The aim of the study was to evaluate the impact of antihypertensive therapy with slow calcium-channel blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and β -adrenergic receptor blockers on the metabolism and blood levels of major adrenal androgens and gonads, as well as the insulin resistance in males with arterial hypertension (AH). Ninety-one patients with AH and 15 age-matched healthy male controls were examined. The hypertensive males treated with slow calcium-channel blockers or ACE inhibitors were found to have a lower level of insulin and higher levels of dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone on the 30th day of treatment. Those on blockers were observed to have a higher level of insulin and lower levels of major adrenal and testicular androgens as compared with their baseline levels. Therapy did not alter the levels of gonadotropic hormones, estradiol, and cortisol and they did not differ in the compared groups. The family history of AH has a modulating effect on a hormonal response in males with AH treated with antihypertensive agents.

Key words: arterial hypertension, androgens, testosterone, dehydroepiandrosterone

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) сопровождается вторичными эндокринными и метаболическими изменениями, такими как инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией, повышенная активность систем ренин-ангиотензин-альдостерон и симпатической нервной системы, гиперхолестеринемия, способствующими развитию сердечно-сосудистой патологии. Помимо данных нарушений у мужчин с АГ отмечено снижение андрогенпродуцирующей функции тестикул и коры надпочечников [1, 2]. В свою очередь развивающийся андрогенный дефицит, по мнению ряда авторов, может приводить к утяжелению течения АГ и метаболического синдрома, развитию ишемической болезни сердца (ИБС). В то же время результаты экспериментальных работ, посвященных исследованию значения андрогензаместительной терапии у пациентов с АГ и ИБС, показали ангиопротективные, гиполипидемические и вазодилатационные свойства половых стероидов [3, 4].

Основное влияние на метаболические расстройства у мужчин с АГ оказывает гипотензивная терапия. Так, у мужчин под влиянием гипотензивной терапии блокаторами β -адренергических рецепторов (ББ) выявляется прогрессирование инсулинорезистентности, уровень инсулина в сыворотке крови возрастает, а скорость метаболического клиренса глюкозы снижается в сравнении с показателями до начала лечения [5, 6]. У пациентов, получающих терапию блокаторами медленных кальциевых каналов (БМК) или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), показано снижение уровня инсулина и степени инсулинорезистентности [6, 7]. Вопрос о влиянии гипотензивной терапии на уровень половых стероидов и гонадотропных гормонов у мужчин, страдающих АГ, остается открытым.

Существующие исследования выявили снижение андрогенпродуцирующей функции надпочечников и тестикул у мужчин, получающих лечение ББ, и повышением уровней андрогенов в крови пациентов под влиянием терапии БМК и ИАПФ [1, 8, 9].

Настоящее исследование посвящено изучению влияния современной гипотензивной терапии БМК, ББ и ИАПФ на метаболизм основных стероидных и гипофизарных гормонов у мужчин с АГ.

Материалы и методы

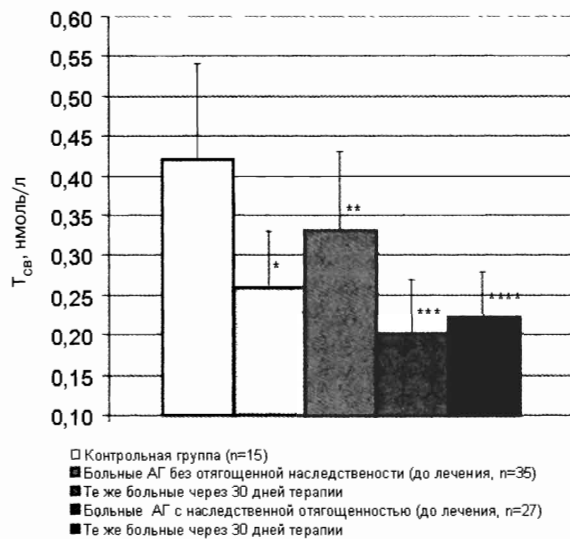
Для решения поставленных задач обследованы 125 мужчин с АГ в возрасте от 38 до 55 лет. Все пациенты на момент обследования и ранее (не менее чем в течение 2 мес) не получали гипотензивной терапии и имели АГ по классификации ВНОАК-ВНОК, соответствующей I–II стадии заболевания. Уровень систолического АД у больных до включения в исследование колебался от 140 до 180 мм рт.ст., диастолического АД – от 90 до 110 мм рт.ст.

Все мужчины проходили общеклиническое, эндокринологическое, кардиологическое и андрологическое обследование.

В исследование не включали больных с признаками застойной сердечной недостаточности, сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе, а также имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, признаки хронической почечной недостаточности.

Всем больным проводили антропометрическое обследование: измерение роста, массы тела и расчет индекса массы тела, измеряемого в $\text{кг}/\text{м}^2$. В исследование не были включены пациенты с выраженным ожирением с индексом массы тела $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ и более. Из исследова-

Рис. 1. Уровень свободного тестостерона в сыворотке крови мужчин с АГ ($M \pm SD$).



* – $p=0,039$ по сравнению с группой контроля;
 ** – $p=0,04$ по сравнению с группой без наследственной отягощенности по АГ до лечения препаратами групп ИАПФ и БКК;
 *** – $p=0,023$ по сравнению с группой без наследственной отягощенности по АГ;
 **** – $p=0,021$ по сравнению с группой с наследственной отягощенностью по АГ до лечения препаратами групп ИАПФ и БКК.

Рис. 2. Уровень дегидроэпиандростерона-сульфата в сыворотке крови мужчин с АГ ($M \pm SD$).



* – $p=0,022$ по сравнению с группой контроля;
 ** – $p=0,033$ по сравнению с группой без наследственной отягощенности по АГ до лечения препаратами групп ИАПФ и БКК.
 *** – $p=0,017$ по сравнению с группой без наследственной отягощенности по АГ;
 **** – $p=0,025$ по сравнению с группой с наследственной отягощенностью по АГ до лечения препаратами групп ИАПФ и БКК.

ния были исключены пациенты, у которых изменение массы тела за период наблюдения составило более 1,5 кг.

Всем мужчинам с АГ проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Пациентам, у которых выявлялись ишемические изменения (29 человека), назначали терапию ББ (метопролол по 50 мг 2 раза в сутки). Всем остальным больным с АГ назначали терапию БКК (нифедипин ретард 40 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут) или ИАПФ (эналаприл 20 мг/сут, квинаприл 10 мг/сут, моноприл 10 мг/сут). Эта группа пациентов была разделена на 2 подгруппы в зависимости от наличия наследственной отягощенности по АГ (АГ у родителей, диагностированная в возрасте до 60 лет с уровнем АД $>160/90$ мм рт. ст. или хроническое использование ими гипотензивных препаратов). В нашем исследовании 27 человек имели отягощенную наследственность по АГ, у 35 человек наследственность была не отягощена, у 24 мужчины установить наличие наследственной предрасположенности к АГ было невозможно, и они были исключены из исследования.

Контрольную группу составили 15 здоровых мужчин того же возраста, без вредных привычек с неотягощенной наследственностью по АГ и сахарному диабету.

Забор крови для обследования гормонального статуса (определение уровней свободного тестостерона ($T_{св}$), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭАс), эстрадиола, кортизола, пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона) проводили между 8 ч 30 мин – 9 ч 30 мин утра после 10-часового голодания. Образцы крови центрифугировали, и полученную сыворотку замораживали при -20°C . Определение уровней гормонов в крови производили с помощью стандартизованных реагентов ВОЗ радиоиммунологическим и иммуноферментным методами на коммерческих наборах фирм "Алкор Био" (Россия) и "DSL" (США) до назначения лечения и на 30-й день терапии (± 3 дня).

Состояние углеводного обмена оценивали по результатам стандартного глюкозотолерантного теста при пероральной нагрузке глюкозой из расчета $1,75$ г/кг массы тела, но не более 75 г. Уровень гликемии определяли в капиллярной крови глюкозооксидационным методом. Наличие инсулинорезистентности у обследуемых пациен-

тов определяли по косвенным показателям: уровню базальной инсулинемии и индексу Саго [10].

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали с помощью пакета прикладных программ "Statistica" ("StatSoft", США). Сравнимые группы имели нормальное распределение, что оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий оценивали по t-тесту Стьюдента для независимых выборок. Уровень значимости $p < 0,05$ считался достоверным. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты исследования

В ходе исследования было выявлено статистически значимое повышение уровней $T_{св}$ ДГЭАс в подгруппе пациентов, получающих терапию БКК и ИАПФ, в сравнении с результатами до лечения, причем эти изменения были наиболее выраженными в группе пациентов без наследственной отягощенности по АГ (рис. 1, 2). Через 1 мес терапии уровень инсулина в крови оказался ниже и динамика его снижения была более выраженной в подгруппе больных с неотягощенной наследственностью (рис. 3). Напротив, в подгруппе пациентов, получающих терапию ББ, наблюдали достоверное снижение в крови уровней андрогенов. До лечения $T_{св}$ составлял $0,27 \pm 0,12$ нмоль/л, а на 30-й день терапии – $0,22 \pm 0,09$ нмоль/л ($p=0,023$); ДГЭАс до лечения – $4,14 \pm 1,76$ мкмоль/л, на 30-й день терапии – $2,98 \pm 0,84$ мкмоль/л ($p=0,0044$). При этом уровень инсулина в крови возрастал с 223 ± 19 пмоль/л до лечения до 251 ± 11 пмоль/л на 30-й день терапии ($p=0,013$). Уровень гликемии через 30 дней терапии не менялся во всех группах пациентов.

У обследуемых пациентов не выявлено статистически значимых изменений уровней кортизола, эстрадиола, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина как в сравнении с группой контроля, так и под влиянием гипотензивной терапии в группе лечения (см. таблицу).

Обсуждение результатов

Наше исследование продемонстрировало положительное влияние БКК и ИАПФ у мужчин с АГ на метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность со снижением

Общая характеристика групп пациентов с АГ до лечения и на 30-й день гипотензивной терапии (M±SD)

Группа больных	Клиническая характеристика обследованных пациентов									
	возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	гликемия, ммоль/л	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	ПРЛ, мМЕ/л	Э ₂ , нмоль/л	Кортизол, нмоль/л
Контрольная группа (n=15)	45,0±8,3	23,1±1,4	115,2±5,3	75,3±5,0	4,3±0,70	4,3±1,4	3,7±1,9	215±34	0,132±0,071	378±83
Больные АГ (n=91)	47,2±10,2	31,2±2,9	167,6±17,1	95,2±5,7	4,3±0,94	6,7±2,7	4,9±2,1	269±49	0,191±0,064	411±91
<i>p</i> ₁₋₂	>0,05	0,041	0,022	0,019	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Больные АГ с отягощенной наследственностью (n=27)										
до лечения	43,1±7,2	32,4±2,7	170,2±18,2	96,2±3,7	4,1±0,41	5,3±1,9	4,7±2,1	275±51	0,221±0,089	433±67
на 30-й день терапии БКК или ИАПФ	–	32,3±1,9	155,3±5,6	85,3±5,1	4,0±0,71	6,1±2,8	6,2±2,3	283±36	0,197±0,095	397±82
<i>p</i> ₃₋₄	–	>0,05	0,0073	0,003	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Больные АГ с неотягощенной наследственностью (n=35)										
до лечения	49,0±5,1	28,1±2,6	168,6±10,0	94,2±6,1	4,6±0,87	7,4±3,3	3,9±1,3	296±32	0,134±0,076	413±74
на 30-й день терапии БКК или ИАПФ	–	28,2±2,0	147,5±6,1	87,3±5,6	4,8±0,64	6,1±3,4	4,4±1,7	267±64	0,133±0,061	379±91
<i>p</i> ₅₋₆	–	>0,05	0,0043	0,011	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
<i>p</i> ₃₋₅	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Больные АГ и ИБС (n=29)										
до лечения	44,6±8,7	32,3±2,1	166,3±14,2	93,3±5,8	4,9±0,81	4,9±2,8	5,5±2,9	278±21	0,182±0,084	353±64
на 30-й день терапии ББ	–	33,6±2,8	142,7±3,3	86,1±3,9	4,1±0,66	6,0±2,1	4,7±1,8	298±39	0,197±0,088	388±68
<i>p</i> ₇₋₈	–	>0,05	0,039	0,032	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
<i>p</i> ₃₋₇	–	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ПРЛ – пролактин; САД – систолическое артериальное давление; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; Э₂ – эстрадиол.

уровня инсулина без изменения показателей гликемии. Данные результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждают результаты более ранних исследований, которые также свидетельствуют об увеличении скорости метаболического клиренса глюкозы крови и снижение инсулина и инсулинорезистентности у пациентов с АГ, получавших гипотензивную терапию БКК и ИАПФ [7, 11, 12]. Можно предположить, что механизм этого эффекта связан с прямым влиянием ИАПФ и БКК на кровоток и потребление инсулина и глюкозы в скелетной мускулатуре (по-видимому, за счет усиления монооксидативного пути утилизации глюкозы мышечной тканью). Метаболический эффект БКК усиливается их возможностью влиять на утилизацию глюкозы на клеточном уровне посредством снижения содержания цитозольного кальция [13].

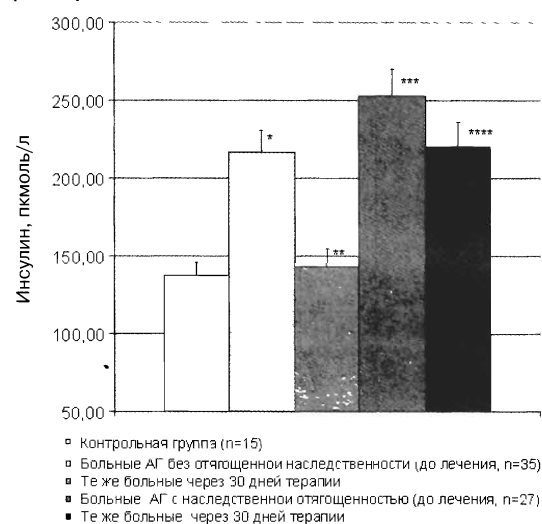
ББ, обладая отрицательным метаболическим эффектом, способны повышать уровень инсулина (и возможно, инсулинорезистентность) посредством снижения кровотока в скелетной мускулатуре и подавления утилизации глюкозы и инсулина. При этом терапия ББ не приводит к изменению уровня гликемии, и данный эффект уменьшается по мере нарастания селективности ББ и снижения лечебной дозы препарата [5, 6].

В ходе исследования также было показано снижение уровней Т_{св} и ДГЭА_с в группе пациентов, получающих ББ. Супрессия продукции андрогенов под влиянием данной терапии, возможно, обусловлена ингибирующим влиянием возрастающего уровня инсулина на чувствительность клеток Лейдига к стимулирующему влиянию лютеинизирующего гормона и избирательным подавлением активности фермента 17,20-лиазы zona reticularis коры надпочечников с последующим снижением уровней в крови Т_{св} и ДГЭА_с [14–16].

В своей работе мы не ставили целью изучить влияние суперселективных β-адреноблокаторов последних поколений на функциональное состояние системы гипотиз–гонады и считали, что метопролол обладает достаточной степенью β₁-селективности, хотя, возможно, и в меньшей степени, чем, например, небиволол, и наиболее широко использовался в терапии АГ в России.

Согласно данным литературы, различное влияние на функциональное состояние системы гипотиз–гонады

Рис. 3. Уровень инсулина в сыворотке крови мужчин с АГ (M±SD).



* – *p*=0,039 по сравнению с группой контроля;
 ** – *p*=0,04 по сравнению с группой без наследственной отягощенности по АГ до лечения препаратами групп ИАПФ и БКК;
 *** – *p*=0,023 по сравнению с группой без наследственной отягощенности по АГ;
 **** – *p*=0,021 по сравнению с группой с наследственной отягощенностью по АГ до лечения препаратами групп ИАПФ и БКК.

и половую функцию мужчин у разных групп β-адреноблокаторов связано с наличием или отсутствием внутренней симпатомиметической активности [2].

Терапия БКК и ИАПФ вызывает обратный эффект – возрастание уровней основных надпочечниковых и тестикулярных андрогенов, что, возможно, обусловлено снижением уровня инсулина и его супрессивного влияния на систему гипотиз–гонады и кору надпочечников при лечении АГ препаратами данных групп. Известно, что каждый из ИАПФ обладает различной аффинностью к тканевому пулу АПФ. В то же время, исходя из данных литературы, ИАПФ, по-видимому, не влияют на по-

ловую функцию мужчин но снижая уровень инсулинорезистентности возможно могут оказывать положительный эффект на синтез андрогенов у мужчин с артериальной гипертензией вне зависимости от степени их аффинности [1]

Мужчины с наследственной предрасположенностью к АГ имели более низкие показатели уровней андрогенов и высокий уровень инсулина в плазме крови в сравнении с пациентами не имеющими наследственной отягощенности и динамика их изменений под влиянием терапии БКК и ИАПФ была менее выраженной. Данный эффект авторы связывают с генетически детерминированным нарушением надпочечникового и тестикулярного стероидогенеза сопровождающегося по-видимому повышенной и стойкой чувствительностью к гиперинсулиемии как фермента 17,20-лиазы коры надпочечников так и клеток Лейдига с развитием выраженного андрогенного дефицита у пациентов с наследственной предрасположенностью к АГ. Генетическая предрасположенность к развитию АГ на фоне параллельных изменений в продукции андрогенов показана и в других исследованиях [17-18] в которых было выявлено, что у мужчин с наследственной предрасположенностью к гипертонической болезни уровень Т снижен. Генетическая связь между АГ и метаболизмом половых стероидов подтверждается и экспериментальными данными: дефицит гена рецептора А натрийуретического пептида у самцов мыши характеризуется более высоким уровнем АД и низким уровнем Т плазмы [19]. Выявленный высокий уровень инсулинемии может приводить по-видимому к выраженному и стойкому подавлению стероидогенеза у мужчин с семейной предрасположенностью к АГ. Данный патогенетический механизм реализуется через надпочечниковую продукцию ДГЭА_c. Роль гиперинсулиемии в тестикулярном синтезе тестостерона по-видимому вторична по отношению к ведущей роли наследственных факторов.

Выводы

1. Терапия БКК и ИАПФ на протяжении 30 дней снижает степень инсулинорезистентности и повышает продукцию надпочечниковых и тестикулярных андрогенов у пациентов с АГ.

2. ББ повышают степень инсулинорезистентности и снижают продукцию надпочечниковых и тестикулярных андрогенов.

3. Степень изменения уровня андрогенов и инсулина в крови у мужчин с АГ на фоне гипотензивной терапии наиболее выражена у лиц с отягощенной по АГ наследственностью.

4. Отсутствие изменения показателей гипоталамических гормонов эстрадиола и кортизола у пациентов с АГ под воздействием гипотензивной терапии свидетельствует в пользу изолированного подавляющего влияния гиперинсулиемии на продукцию андрогенов.

Литература

1. Fogari R, Zoppi A, Preti P et al. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males. *Am J Hypertens* 2002; 15: 137-44.
2. Jaffe A, Chen Y, Kisch ES et al. Erectile dysfunction in hypertensive subjects: Assessment of potential determinants. *Hypertension* 1996; 28: 859-62.
3. English KM, Steeds RP et al. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation* 2000; 102: 1006-11.
4. Channer KS, Jones TH. Cardiovascular effects of testosterone: implications of the male menopause. *Heart* 2003; 89: 121-2.
5. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of β blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258-65.
6. Goyal RK. Hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: differential effects of antihypertensive agents. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 167-79.
7. Sowers JR. Effects of calcium antagonists on insulin sensitivity and other metabolic parameters. *Am J Cardiol* 1997; 79: 24-8.
8. Suzuki H, Tomimaga T, Kumagai H et al. Effects of first line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens* 1988; 6: 649-51.
9. Beer NA, Jakubowicz DJ, Beer RM et al. Effects of nifedipine on glucose tolerance and serum insulin and dehydroepiandrosterone sulfate levels in

Каждый шаг — шаг к стабильности

Уникальный антагонист рецепторов ангиотензина II

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

ДИОВАН®
Вальсартан

Ангиотензин II — главный регулятор сердечно-сосудистой системы. Он вызывает сужение сосудов, повышает артериальное давление, стимулирует выработку альдостерона и вазопressина, что приводит к задержке жидкости и усугублению гипертонии. ДИОВАН® (Вальсартан) — селективный антагонист рецепторов ангиотензина II. Он блокирует действие ангиотензина II, предотвращая сужение сосудов и задержку жидкости, что приводит к снижению артериального давления и улучшению состояния сердечно-сосудистой системы.



Блокатор рецепторов ангиотензина II

Состав и форма выпуска

Вальсартан. 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 удается достичь адекватного снижения артериального давления, доза может быть увеличена до 160 мг или дополнена 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 переносимости (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, стенозом почечной артерии, выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин), билиарным циррозом, обструкцией 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 вальсартан, и пациентов, получавших плацебо. По результатам контролируемых исследований частота такого нежелательного явления как кашель у больных, получавших вальсартан, 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 реакции 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 прочитайте полную информацию о препарате.



Полную информацию о препарате можно получить в представительство компании: Новartis Фарма Сервисес Инк, 123104 Москва, Большой Палашевский пер. 15.

Тел. (095) 967 1270. Факс: (095) 967 1268. www.novartis.ru www.diovan.ru

insulin-resistant obese and hypertensive men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 178–83.

10. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 691–5.

11. Bohlen L, Bienz R, Diser M et al. Metabolic neutrality of perindopril: focus on insulin sensitivity in overweight patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 770–6.

12. Galletti F, Strazzullo P, Capaldo B et al. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS). *J Hypertens* 1999; 17: 439–45.

13. Draznin B, Sussman KE, Eckel RH et al. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J Clin Invest* 1988; 82: 1848–52.

14. Nestler JE, McClanahan MA, Clow JN, Blackard WG. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 362–7.

15. 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.

16. Ворохобина НВ, Сильницкий ПА, Рыбкина ЕВ. Функциональное состояние системы гипоталамус-гипофиз-гонады у мужчин с сахарным диабетом и с заболеваниями щитовидной железы. *Пробл. эндокринол.* 1990; 6: 34–8.

17. Endre T, Mattiason I et al. Low testosterone and insulin resistance in hypertension prone men. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 755–76.

18. Neuter JM, Smith DH, Graettinger WF et al. Metabolic characteristics of hypertension: importance of a positive family history. *Am Heart J* 1993; 126: 924–9.

19. Pandei KN, Oliver PM, Maeda N, Smithies O. Hypertension associated with decreased testosterone levels in natriuretic peptide receptor-A knockout and gen-duplicated mutant mouse models. *Endocrinology* 1999; 140: 5112–9.

Фармакоэпидемиология гипертонической болезни в Ульяновской области

В.А.Серов, В.И.Рузов, В.И.Горбунов, Е.В.Мовчан, Д.П.Драпова

Кафедра факультетской терапии, кафедра общественного здоровья, здравоохранения и общей гигиены медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Территориальный фонд ОМС Ульяновской области

Резюме. С целью изучения фармакоэпидемиологии гипертонической болезни (ГБ) в Ульяновской области и ее соответствия современному состоянию проблемы был проведен анализ назначений в амбулаторных картах больных ГБ различных лечебно-профилактических учреждений Ульяновска и Ульяновской области. Всего проанализирована 681 амбулаторная карта. Лечение больных ГБ в Ульяновской области в основном соответствует современным рекомендациям. Основными классами гипотензивных средств, назначаемых врачами Ульяновской области, были ингибиторы АПФ, которые использовались в 84,6% случаев, диуретики – в 66,1% случаев, антагонисты кальция и β-адреноблокаторы, назначаемые в 28,2 и 27,8% случаев соответственно. Удельный вес назначений больным ГБ современных гипотензивных препаратов пролонгированного действия в Ульяновской области по сравнению с результатами исследования ПИФАГОР остается низким, что объясняется в основном экономическими причинами.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, фармакоэпидемиология, гипотензивные препараты.

Pharmacoepidemiology of hypertensive disease in the Ulyanovsk Region

V.A. Serov, V.I. Ruzov, V.I. Gorbunov, Ye.V. Movchan, D.P. Drapova

Summary. To study the pharmacoepidemiology of hypertensive disease (HD) in the Ulyanovsk Region, as well as its conformity to the present state-of-the-art, prescriptions were analyzed by examining the outpatient medical records of hypertensive patients treated in different therapeutic and prophylactic institutions of Ulyanovsk and its Region. A total of 681 outpatient medical records were analyzed. The treatment of hypertensive patients in the Ulyanovsk Region is up to the present-day recommendations. The basic classes of antihypertensive agents prescribed by the physicians of the Ulyanovsk Region were angiotensin-converting enzyme inhibitors used in 84,6% of the cases, diuretics in 66,1%, calcium antagonists and β-adrenoblockers in 28,2 and 27,8%, respectively. In the Ulyanovsk Region, the proportion of long-acting antihypertensive agents prescribed to patients with HD was found to remain low as compared with the results of the PIFAGOR study, which is mainly accounted for by economical causes.

Key words: hypertensive disease, pharmacoepidemiology, antihypertensive agents.

Последние десятилетия характеризуются стремительным ростом распространенности сердечно-сосудистой патологии во всем мире, в том числе и в России. Распространенность артериальной гипертонии в России составляет среди мужчин 39,2%, среди женщин 41,1% [1]. Согласно результатам ряда проведенных исследований (MRFIT, STOP-Hypertension-2, HOPE и др.) эффективное лечение гипертонической болезни (ГБ) заметно снижает риск возникновения таких жизненно опасных осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт и др. В то же время по данным выборочных исследований, только около половины больных получают лечение и лишь у 10% из них данное лечение эффективно [2].

Проведение фармакоэпидемиологических исследований позволяет выявить и устранить «слабые звенья» в тактике ведения больных ГБ и, таким образом, повысить эффективность проводимой терапии. Однако следует отметить, что большинство исследований [3–5] проводилось в условиях городских лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), пациенты которых находятся в лучших социально-экономических условиях, чем жители сельских районов России, что должно отражаться и на результатах фармакоэпидемиологических исследований.

Целью настоящего исследования явилось изучение фармакоэпидемиологии ГБ в Ульяновской области и ее соответствия современному состоянию проблемы [6–8].

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели был проведен анализ назначений в амбулаторных картах больных ГБ различных ЛПУ Ульяновска и Ульяновской области. Отбор амбулаторных карт для анализа производился случайным способом. Всего проанализирована 681 амбулаторная карта, в том числе 330 (48,5%) – из сельских ЛПУ и 351 (51,5%) – из городских ЛПУ. Данное соотношение примерно соответствует демографической картине Ульяновской области. Для анализа отбирались назначения, сделанные в 2004 г.

Результаты исследования обработаны с применением компьютерного пакета "Microsoft Excel".

Результаты и обсуждение

Основными классами гипотензивных средств, назначаемых врачами Ульяновской области, были ингибиторы АПФ, которые использовались в 84,6% случаев, диуретики – в 66,1% случаев, антагонисты кальция и β-адреноблокаторы, назначаемые в 28,2 и 27,8% случаев соответственно. Препараты с центральным механизмом действия назначались значительно реже – в 8,8% случаев, α-адреноблокаторы только в составе комбинированного препарата гринердин – в 0,9% случаев, а блокаторы рецепторов к ангиотензину в исследуемой группе назначены не были.