

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ТЕМА НОМЕРА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

М.В.Суровцева, Н.А.Козиолова, А.И.Чернявина, И.М.Шатунова

Эффект белого халата у больных стабильной артериальной гипертензией: психологические предикторы, динамика на фоне длительной антигипертензивной терапии

Г.Ф.Андреева, А.Д.Деев, В.М.Горбунов, О.В.Лерман, О.В.Молчанова

Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: в фокусе – антагонисты кальция

В.В.Косарев, С.А.Бабанов

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов при метаболическом синдроме

Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк, Е.Г.Лобанова

Состояние контроля гиперхолестеринемии у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторной практики

Ф.Ю.Валикулова, И.В.Фомин, Л.А.Мудрова, А.Р.Вайсберг

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Значимость тревожно-депрессивных расстройств для годового и долгосрочного прогноза при инфаркте миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета типа 2

Н.Ю.Ардашова, Н.Б.Лебедева, С.А.Помешкина, О.Л.Барбараш

Эффективность применения глюкозаминилмурамилдипептида и лактулозы в комплексной терапии ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста

А.В.Ежов, М.И.Макарова, Е.В.Обухова

АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Антиагрегантная терапия в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова, А.В.Кадыков

ОБЗОРЫ

Совершенствование подходов к применению антагонистов кальция: фокус на лерканидипин

В.В.Фомин, С.В.Моисеев

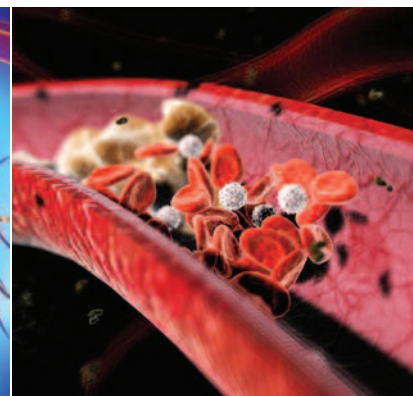
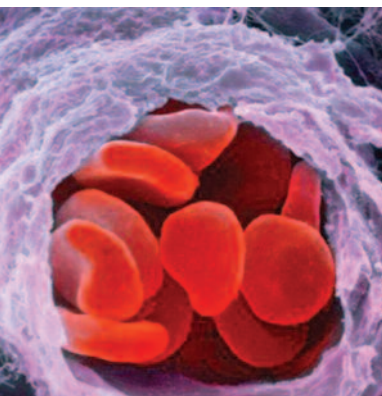
Выбор антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии

Д.И.Трухан, Л.В.Тарасова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Серповидно-клеточная анемия: случай из клинической практики

А.В.Шалченко, Г.Г.Арабидзе, О.В.Муслимова, С.Г.Фищенко, Е.О.Скрябина, О.В.Полякова, С.А.Нескаронная



CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 3, том 4, 2013

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-41500
от 4 августа 2010 г.
Общий тираж 10 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hmp.ru.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2013 г.



Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:
Э.А. Батова

Научные редакторы:
А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Д.А. Катаев,
Е.В. Наумова

Арт-директор:
Э.А. Шадзевский



Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,

Ю.В. Соболева

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускается без
размещения знака информационной продукции.

Общественная общероссийская организация
All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»
«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика) Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

Бубнова М.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бузиашвили Ю.И. (Москва) – проф., д-р мед. наук,
акад. РАМН
Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Довгалецкий П.Я. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.
Иоселиани Д.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.;
чл.-кор. РАН
Задонченко В.С. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Карпов Р.С. (Томск) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАМН
Лазебник Л.Б. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Мартынов А.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАМН
Никитин Ю.П. (Новосибирск) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАМН
Руда М.Я. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) – д-р мед. наук, проф.
Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Шестакова М.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.;
чл.-кор. РАМН

Редакционный совет

Болдueva С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Волков В.С. (Тверь) – д-р мед. наук, проф.
Галывич А.С. (Казань) – д-р мед. наук, проф.
Гарганеева А.А. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Иванова Г.Е. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф.
Ефремушкин Г.Г. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Кассирский Г.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Keenan J. (США) – проф.
Кухарчук В.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН
Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.
Мазаев В.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
Медведева И.В. (Тюмень) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН
Перова Н.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Репин А.Н. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Симонова Г.И. (Новосибирск) – д-р мед. наук, проф.
Соколов Е.И. (Москва) – д-р мед. наук,
проф., акад. РАМН
Сырkin А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Tenenbaum A. (Израиль) – проф.
Филиппенко Г.Н. (Курск) – д-р мед. наук, проф.
Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.
Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow)
Honored Scientist of the Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)
Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)
Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov)
Prof. Ioseliani D.G., MD, Associate Member
of Russian Academy (Moscow)
Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow)
Prof. Karpov R.S., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk)
Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)
Prof. Martynov A.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Novosibirsk)
Prof. Ruda M.Ya., MD (Moscow)
Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)
Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow)
Prof. Shestakova M.V., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Editorial Council

Prof. Bolduyeva S.A., MD (Moscow)
Prof. Britov A.N., MD (Moscow)
Prof. Volkov V.S., MD (Tver)
Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)
Prof. Garganeyeva A.A., MD (Tomsk)
Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)
Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)
Prof. Efremushkin G.G., MD (Barnaul)
Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)
Prof. Kassirsky G.I., MD (Moscow)
Prof. Keenan J. (USA)
Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)
Prof. Mazaev V.P., MD (Moscow)
Prof. Medvedeva I.V., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Tyumen)
Prof. Perova N.V., MD (Moscow)
Prof. Repin A.N., MD (Tomsk)
Prof. Simonova G.I., MD (Novosibirsk)
Prof. Sokolov E.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)
Prof. Tenenbaum A. (Israel)
Prof. Filippenko G.N., MD (Kursk)
Prof. Chumakova G.A., MD (Barnaul)
Prof. Shlyk S.V., MD (Rostov-on-Don)
Prof. Shulman V.A., MD (Krasnoyarsk)

Журнал включен в перечень научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК РФ

Представлен в Российском индексе научного цитирования

Электронная версия: www.con-med.ru, www.rosok.ru и на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Содержание

ТЕМА НОМЕРА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

M.B.Суровцева, Н.А.Козилова, А.И.Чернявина, И.М.Шатунова

Structural and functional left ventricle remodeling in patients with stable angina and arterial hypertension depending on frank of left ventricle hypertrophy

M.V.Surovtseva, N.A.Kozioleva, A.I.Chernyavina, I.M.Shatunova

5

Эффект белого халата у больных стабильной артериальной гипертензией: психологические предикторы, динамика на фоне длительной антигипертензивной терапии

Г.Ф.Андреева, А.Д.Деев, В.М.Горбунов, О.В.Лерман, О.В.Молчанова

White coat effect in patients with persistent hypertension: Psychological predictors, time course of changes during antihypertensive therapy

G.F.Andreeva, A.D.Deev, V.M.Gorbunov, O.V.Lerman, O.V.Molchanova,

11

Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: в фокусе – антагонисты кальция

В.В.Косарев, С.А.Бабанов

Rational pharmacotherapy for hypertension and associated conditions: Focus on calcium antagonists

V.V.Kosarev, S.A.Babanov

16

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов при метаболическом синдроме

Н.С.Юбицкая, М.В.Антонок, Е.Г.Лобанова

The endothelium-dependent vessels relaxation at a metabolic syndrome

N.S.Yubitskaya, M.V.Antonyuk, E.G.Lobanova

23

Состояние контроля гиперхолестеринемии у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторной практики

Ф.Ю.Валикулова, И.В.Фомин, Л.А.Мудрова, А.Р.Вайсберг

The status of hypercholesterolemia in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease in a patient practice

F.Yu.Valikulova, I.V.Fomin, L.A.Mudrova, A.R.Vaysberg

25

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Значимость тревожно-депрессивных расстройств для годового и долгосрочного прогноза при инфаркте миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета типа 2

Н.Ю.Ардашова, Н.Б.Лебедева, С.А.Помешкина, О.Л.Барбараш

Importance alarming-depressively of frustrations for annual and long-term forecast at the heart attack of the myocardium depending on presence of diabetes of II type

N.Yu.Ardashova, N.B.Lebedeva, S.A.Pomeshkina, O.L.Barbarash

28

Эффективность применения глюкозаминилмурамилдипептида и лактулозы в комплексной терапии ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста

А.В.Ежов, М.И.Макарова, Е.В.Обухова

Efficiency of application glucosaminilmuramildipeptides and lactuloses in complex therapy of an ischemic heart disease at patients of advanced age

A.V.Ezhov, M.I.Makarova, E.V.Obukhova

34

АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Антиагрегантная терапия в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова, А.В.Кадыков

Antiaggregant therapy in the primary and secondary prevention of ischemic stroke

A.S.Kadykov, N.V.Shakhparonova, A.V.Kadykov

38

ОБЗОРЫ

Совершенствование подходов к применению антагонистов кальция: фокус на лерканидипин

В.В.Фомин, С.В.Моисеев

Improvement of approaches to using calcium antagonists: focus on lercanidipine

V.V.Fomin, S.V.Moiseev

42

Выбор антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии

Д.И.Трухан, Л.В.Тарасова

Select from the point antihypertensive drugs rational pharmacotherapy

D.I.Trukhan, L.V.Tarasova

46

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Серповидно-клеточная анемия: случай из клинической практики

А.В.Шапченко, Г.Г.Арабидзе, О.В.Муслимова, С.Г.Фищенко, Е.О.Скрябина, О.В.Полякова, С.А.Нескаронная

Sickle-cell anemia: a clinical case

A.V.Shapchenko, G.G.Arabidze, O.V.Muslimova, S.G.Fishchenko, E.O.Skryabina, O.V.Polyakova, S.A.Neskaronnaya

52

Структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

М.В.Суровцева¹, Н.А.Козилова¹, А.И.Чернявина¹, И.М.Шатунова²

¹ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава России; ²Поликлиника ОАО «ГАЗПРОМ», Москва

Резюме. Цель исследования: изучить параметры структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных со стабильной стенокардией II–III функционального класса в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы: обследованы 90 больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ и ГЛЖ. Оценивали взаимосвязь выраженности ГЛЖ с показателями систолической и диастолической функции ЛЖ, уровнями сывороточных маркеров коллагенолиза миокарда и NT-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Результаты. По мере нарастания индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) отмечена тенденция к увеличению конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ, сердечного индекса, объема левого предсердия, снижению ударного индекса без достоверных изменений объемных показателей ЛЖ, фракции выброса ЛЖ и давления в легочной артерии. По мере увеличения ГЛЖ выявлены достоверные различия по толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу (p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения – $p_{\text{mg}} < 0,001$) и частоте разных вариантов геометрии ЛЖ ($p_{\text{mg}} = 0,016$). Показатели спектра кровотока по легочным венам не имели достоверных различий при нарастании ГЛЖ. ИММЛЖ достоверно коррелировал с показателями соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости предсердной систолы ($r = 0,521$; $p < 0,001$), и времени изоволюмического расслабления ($r = -0,603$; $p = 0,005$). Увеличение ИММЛЖ было достоверно связано с увеличением уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ ($\text{pmg} = 0,017$), снижением показателя С-концевого тело-пептида проколлагена 1-го типа ($p_{\text{mg}} = 0,011$) и нарастанием NT-proBNP ($p_{\text{mg}} = 0,010$).

Выводы. Увеличение ИММЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ при сохраненной фракции выброса ЛЖ ассоциируется с нарастанием тяжести диастолической дисфункции и формированием дилатации ЛЖ с преобладанием концентрической и увеличением частоты эксцентрической ГЛЖ. Степень выраженности ГЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ находится в прямой зависимости от уровня TIMP-1 и обратной зависимости от уровня С-концевого тело-пептида проколлагена 1-го типа в сыворотке крови. По мере увеличения ИММЛЖ нарастает уровень NT-proBNP, динамика которого может быть расценена как индикатор сердечно-сосудистого ремоделирования или как критерий развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, дисфункция миокарда, коллагенолиз.

Structural and functional left ventricle remodeling in patients with stable angina and arterial hypertension depending on frank of left ventricle hypertrophy

M.V.Surovtseva¹, N.A.Koziova¹, A.I.Chernyavina¹, I.M.Shatunova²

¹Acad. E.A.Wagner Perm State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

²Polyclinic, OAO «GAZPROM», Moscow

Summary. Aim: to study some parameters of structural and functional condition of left ventricle myocardium in patients with II–III functional class of stable angina and arterial hypertension (AH) depending on left ventricle hypertrophy (LVH) evidence.

Materials and methods: 90 patients with stable angina and AH and LVH were examined. The interconnections between frank of LVH and diastolic dysfunction, and serum levels of collagenolysis markers, and N-terminal peptide of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were evaluated.

Results. There were tendencies for increase of LV terminal both systolic and diastolic sizes, cardiac index, left atrium volume during left ventricle myocardial mass index (LVMMI) was enlarged. There was tendency for decrease of stroke volume according to LVMMI increase, but there were no reliable changes in LV volumetric parameters, ejection fraction, and pulmonary artery pressure. There were reliable differences in interventricular septum diastolic thickness ($p_{\text{mg}} < 0,001$) and in frequency of LV geometry variants ($p_{\text{mg}} = 0,016$) according to LVMMI increase.

Parameters of pulmonary vein flow did not have any reliable changes during LVMMI increase. LVMMI has reliably correlated with E/A ($r = 0,521$; $p < 0,001$) and IVRT ($r = -0,603$; $p = 0,005$). Also, LVMMI increase has reliably accompanied with both TIMP-1 and NT-proBNP increase ($p_{\text{mg}} = 0,017$, $p_{\text{mg}} = 0,010$, respectively), and CTP-I decrease ($p_{\text{mg}} = 0,011$).

Conclusions. In patients with stable angina and AH with preserved ejection fraction LVMMI increase associates with worsening of diastolic dysfunction, LV dilatation with prevalence of concentric LVH and increase of frequency of eccentric LVH. In patients with stable angina and AH frank of LVH is in direct dependency with TIMP-1 serum level, and in indirect dependency with CTP-I.

NT-proBNP has been increase during LVMMI grows, and it could be considered as cardiac-vascular remodeling indicator or as a criterion of CHF with preserved ejection fraction development.

Key words: left ventricle hypertrophy, myocardial dysfunction, collagenolysis.

Сведения об авторах

Суровцева Майя Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера. E-mail: morosko@perm.ru

Козиолова Наталья Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера. E-mail: nakoziolova@mail.ru

Чернявина Анна Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера. E-mail: anna_chernyavina@list.ru

Шатунова Ирина Михайловна – канд. мед. наук, врач высшей категории, зав. кардиологическим кабинетом поликлиники ОАО «Газпром». E-mail: shatirim@rambler.ru

Введение

Данные крупных эпидемиологических исследований продемонстрировали, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с артериальной гипертензией (АГ), в том числе инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма и внезапной кардиальной смерти, а также приводит к возрастанию сердечно-сосудистой летальности в 2,3 раза [1]. Актуальным представляется изучение особенностей структурно-функциональной перестройки миокарда у пациентов с АГ в сочетании с коморбидной патологией, и прежде всего с ИБС. Исследования последних лет показывают, что прогноз у таких больных во многом определяется степенью вовлечения в патологический процесс органа-мишени – сердца [2, 3].

Известно, что функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ и ИБС определяется как наличием гипертрофии кардиомиоцитов, так и постинфарктным ремоделированием структуры ЛЖ (представительством рубцовой ткани, распространенность «спящего миокарда» и т.п.) [4]. Данных о вкладе степени выраженности ГЛЖ в процессы изменения функционирования ЛЖ недостаточно. Установлено, что процессы ремоделирования сердца затрагивают не только клеточные, но и внеклеточные элементы: межклеточный матрикс, фибробласты, макрофаги, тучные клетки и коронарные сосуды [5, 6].

При ИБС в сочетании с АГ происходит сдвиг динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, в результате чего увеличивается доля межклеточного матрикса, развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз. В ряде работ показано, что показателями ранних изменений коллагенового матрикса миокарда ЛЖ могут служить сывороточные маркеры фиброза миокарда, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы [7]. Следовательно, изучение роли ГЛЖ в развитии и прогрессировании ремоделирования миокарда ЛЖ у больных с ИБС в сочетании с АГ является актуальной и перспективной задачей, решение которой позволит подтвердить значимость не только гипертрофии кардиомиоцитов, но и степень ее выраженности как в сердечно-сосудистой перестройке, так и в формировании негативного прогноза.

Цель исследования: изучить параметры структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ в зависимости от выраженности ГЛЖ.

Материал и методы

Обследованы 90 больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ и ГЛЖ. Критериями включения в исследование являлись возраст больных от 30 до 65 лет,

наличие АГ, подтвержденной по данным амбулаторных карт и офисному уровню артериального давления согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2004), наличие стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК), подтвержденной клинически и с помощью диагностических тестов (велоэргометрия или суточное мониторирование электрокардиографии), наличие ГЛЖ по данным эхокардиоскопии при использовании прибора Aloka CV 70 (Siemens, Германия) и индексе массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) $>125 \text{ г/м}^2$ для мужчин и более 110 г/м^2 для женщин согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2003 г.), получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились острый коронарный синдром, вторичная стенокардия, мерцательная аритмия, митральный стеноз, митральная и аортальная регургитация выше 2-й степени, тахикардия более 100 уд/мин в покое, желудочковые нарушения ритма высоких градаций (Lown), онкологические заболевания, острые воспалительные и инфекционные заболевания, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия. Средний возраст больных составил 56 ± 5 лет, среди них было 53 (58,8%) мужчины и 37 (41,1%) женщины. Продолжительность стенокардии среди обследованных составила $7,2 \pm 2,2$ года, средний ФК – $2,25 \pm 0,36$. Инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 34 (37,7%) больных. Стаж АГ составил в среднем $7,4 \pm 1,9$ года. Средняя степень АГ – $2,5 \pm 0,04$. Для определения ИММЛЖ рассчитывали ММЛЖ по формуле R.Devereux, N.Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, которую определяли по формуле D.Dubois (1975 г.). Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывали индекс относительной толщины стенок (ОТС) миокарда ЛЖ по отношению суммы толщины задней стенки и ТМЖП в диастолу к конечному диастолическому размеру. Выделяли нормальную геометрию ЛЖ при $\text{ОТС} < 0,42$, концентрическое ремоделирование ЛЖ (нормальный ИММЛЖ и $\text{ОТС} > 0,42$), концентрическую ГЛЖ (увеличение ИММЛЖ и $\text{ОТС} > 0,42$), эксцентрическую ГЛЖ (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС) согласно рекомендациям РМОАГ и ВНОК (2004 г.).

По стандартной методике определялись показатели систолической функции ЛЖ: конечные систолический (КСО) и диастолический объем (КДО) в мл, конечные систолический (КСР) и диастолический размер (КДР) в см, фракция выброса (ФВ) в процентах по L.Teichholz, ударный объем (УО) в мл, ударный индекс (УИ) в мл/м^2 , сердечный индекс (СИ) в л/мин/м^2 , среднее давление легочной артерии

Таблица 1. Показатели систолической функции ЛЖ у обследованных больных по терциям (n=90)

Показатель	1-я терция (n=44)	2-я терция (n=27)	3-я терция (n=19)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}	P_{mg}
ФВ, %	60,2±6,1	59,3±7,4	57,8±8,4	0,780	0,852	0,877	0,805
КДР ЛЖ, мм	53,2±0,5	54,0±0,9	56,3±0,8	0,130	0,050	0,015	0,019
КСР ЛЖ, мм	36,6±0,5	38,7±1,0	39,9±0,9	0,066	0,205	0,011	0,017
КСО ЛЖ, мл	59,5±12,9	63,9±7,1	65,2±8,4	0,225	0,671	0,344	0,566
КДО ЛЖ, мл	136,2±17,4	140,4±5,5	145,5±8,7	0,111	0,765	0,223	0,402
УО, мл	80,0±5,9	77,4±6,3	74,8±7,8	0,671	0,348	0,054	0,324
УИ, мл/м ²	35,1±4,5	32,7±3,9	31,3±4,1	0,068	0,099	0,016	0,023
СИ, л/мин/м ²	2,5±0,4	2,9±0,8	3,0±0,5	0,031	0,635	0,012	0,019
СДЛА, мм рт. ст.	19,1±3,1	20,7±3,0	20,3±4,2	0,766	0,475	0,155	0,807
ЛП, мл	43,8±9,3	46,0±11,5	47,9±10,2	0,091	0,932	0,009	0,107

Таблица 2. Показатели структурного состояния ЛЖ по данным эхокардиоскопии среди обследованных по терциям (n=90)

Показатель	1-я терция (n=44)	2-я терция (n=27)	3-я терция (n=19)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}	P_{mg}
ОТС ЛЖ, у.е.	0,46±0,04	0,47±0,08	0,48±0,06	0,045	0,122	0,008	0,016
ТМЖП в диастолу, мм	10,2±1,1	11,7±1,9	13,4±1,1	0,033	0,039	<0,001	<0,001
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс./%	44/100	0/0	0/0	<0,001	–	<0,001	<0,001
Концентрическая ГЛЖ, абс./%	0/0	21/77,7	15/78,9	<0,001	0,847	<0,001	<0,001
Эксцентрическая ГЛЖ, абс./%	0/0	6/22,3	4/21,1	<0,001	0,781	<0,001	0,013

Таблица 3. Показатели диастолической функции ЛЖ по данным ТМДП и спектра легочного венозного потока среди обследованных по терциям (n=90)

Показатель	1-я терция (n=44)	2-я терция (n=27)	3-я терция (n=19)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}	P_{mg}
Пик Е, см/с	54,6±10,9	60,3±14,4	80,4±15,3	0,122	0,022	0,009	0,015
Пик А, см/с	79,5±13,1	72,7±11,9	70,6±10,4	0,066	0,246	0,085	0,267
Е/А	0,76±0,1	0,72±0,16	1,2±0,4	0,752	0,002	0,004	0,001
DT, мс	213,5±50	205,2±39,2	203±50	0,408	0,788	0,605	0,723
IVRT, мс	133,7±42,0	119,6±23,7	105±29,1	0,030	0,077	0,001	0,011
SV, см/с	42,6±10,2	39,7±7,9	38,1±10,6				
DV, см/с	48,6±12,6	48,9±10,1	50,3±8,1				
TR, мс	128,5±21,8	135,4±22,1	140,0±29,6	0,238	0,161	0,097	0,145

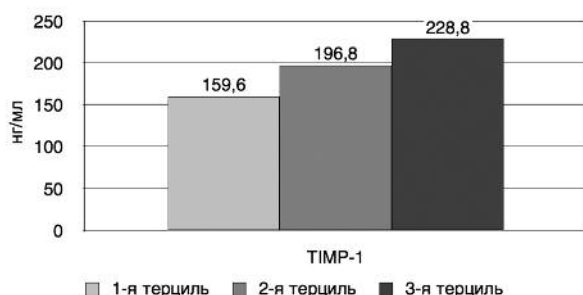
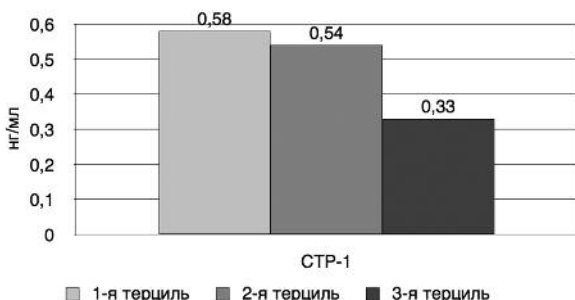
(СДЛА) в мм рт. ст. и объем левого предсердия (ЛП) в мл. Для оценки диастолической функции миокарда ЛЖ проводилась оценка трансмитрального диастолического потока (ТМДП) и потока в легочных венах.

При оценке ТМДП определяли следующие показатели: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость предсердной систолы (А), соотношение Е/А, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT). В зависимости от показателей митрального кровотока выделяли следующие варианты диастолической дисфункции: гипертрофический (уменьшение ниже возрастной нормы Е/А и/или удлинение DT, и/или удлинение IVRT), рестриктивный (резкое преобладание Е над А, соотношение Е/А выше возрастной нормы и/или укорочение DT, и/или укорочение IVRT), псевдонормальный кровоток – при нормальных значениях Е/А, DT, IVRT. Последний тип дифференцировали от нормального с помощью анализа венозного легочного спектра, в котором преобладал ретроградный ток крови в систему легочных вен, что увеличивало скорость и продолжительность волны венозного легочного спектра, которая превышала продолжительность волны митрального кровотока. При оценке спектра легочного венозного потока определяли следующие показатели: систолический (SV, см/с) и диастолический (DV, см/с) анте-

градные потоки, продолжительность диастолического ретроградного потока (TR, мс).

Для оценки состояния коллагенового матрикса миокарда ЛЖ определялись уровень С-концевого телопептида проколлагена 1-го типа (СТР-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Nordic Bioscience Diagnostics (Дания) и уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Bio Source EUROPE S.A. (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 (Германия). Референсные значения TIMP-1 составляли 111–138 нг/мл, а СТР-1 у мужчин – 0,115–0,748 нг/мл, у фертильных женщин – 0,112–0,738, у женщин в постменопаузе – 0,142–1,351 нг/мл. Также проводилось определение уровня миокардиального стресса по данным показателя N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови методом хемилюминесцентного анализа с применением реактива фирмы Hoffman la Roche (Швейцария) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (Бельгия). Пороговое значение NT-proBNP для пациентов моложе 75 лет составляло 125 пг/мл.

В зависимости от степени выраженности ГЛЖ, определенной по ИММЛЖ, обследуемые были разделены на 3 терции: в 1-ю вошли пациенты с нормальным значением ИММЛЖ<125 г/м² для мужчин, менее 110 г/м² –

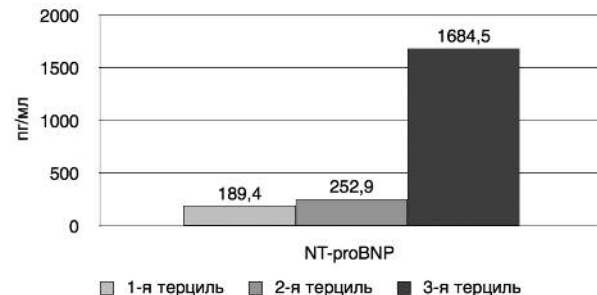
Рис. 1. Уровень TIMP-1 в сыворотке крови у обследованных по терциям (n=90).**Рис. 2. Уровень СТР-1 в сыворотке крови у обследованных по терциям (n=90).**

для женщин, у которых определялось концентрическое ремоделирование ЛЖ; во 2-ю – пациенты с ИММЛЖ $>125<150$ г/м² у мужчин и ИММЛЖ $>110<140$ г/м² у женщин; в 3-ю – пациенты с ИММЛЖ >150 г/м² у мужчин и более 140 г/м² у женщин.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение и среднеквадратичное отклонение среднего ($M \pm sdd$). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (число обследованных) и частота проявления признака в процентах. Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического сравнительного анализа данных 3 групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей – критерий χ^2 . Сравнение 3 групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони $p/3$, по качественному признаку – при помощи критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным $p \leq 0,017$. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

При анализе основных параметров геометрии ЛЖ у всех обследованных определялось увеличение ММЛЖ до $245,1 \pm 14,2$ г, ИММЛЖ – до $122,4 \pm 25,1$ г/м². В зависи-

Рис. 3. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови у обследованных по терциям (n=90).

мости от ИММЛЖ в 1-ю терцию вошли 44 (48,8%) человека, во 2-ю – 27 (30,0%), в 3-ю – 19 (21,2%).

При анализе клинико-анамнестических данных пациентов выявлено, что больные между терциями достоверно отличались по возрасту ($p_{mg}=0,001$) и продолжительности АГ ($p_{mg}=0,012$). Выявлены значительные отличия между терциями по среднему ФК стабильной стенокардии ($p_{mg}=0,016$). Пациенты между терциями достоверно не отличались по полу, индексу массы тела, частоте курения, общему холестерину, продолжительности стенокардии, частоте инфаркта миокарда в анамнезе, сопутствующим заболеваниям, среднему офисному систолическому и диастолическому артериальному давлению, структуре и дозированию препаратов для лечения АГ и ИБС.

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимость между ИММЛЖ и возрастом пациентов ($r=0,422$; $p<0,001$), и продолжительностью гипертонической болезни ($r=0,388$; $p=0,033$). Также значение ИММЛЖ достоверно коррелировало с ФК стабильной стенокардии ($r=0,497$; $p=0,03$).

При анализе показателей систолической функции ЛЖ достоверных различий между терциями не было выявлено (табл. 1).

Имела место лишь тенденция увеличения КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, СИ, объема ЛП, снижения УИ по мере нарастания ИММЛЖ без достоверных изменений объемных показателей ЛЖ, ФВ ЛЖ и СДЛА.

При анализе основных параметров структурного состояния ЛЖ выявлены достоверные различия между терциями по ТМЖП в диастолу ($p_{mg}<0,001$) и частоте разных вариантов геометрии в зависимости от ОТС ($p_{mg}=0,016$); табл. 2.

ИММЛЖ достоверно коррелировал с ТМЖП в диастолу ($r=0,629$; $p<0,001$), при этом выявлены прямая и средней степени зависимости связь. При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимости связь между ИММЛЖ и ОТС ЛЖ ($r=0,621$; $p=0,008$).

Оценка показателей диастолической функции ЛЖ выявила у пациентов 3-й терции преобладание псевдонормального типа диастолической дисфункции ЛЖ, которое характеризовалось достоверным увеличением пика Е – $80,4 \pm 15,3$ см/с в 3-й терции против $54,6 \pm 10,9$ см/с в 1-й терции и $60,3 \pm 14,4$ см/с во 2-й терции ($p_{1-3}=0,009$, $p_{2-3}=0,022$, $p_{mg}=0,015$), достоверным увеличением соотношения Е/А – $1,2 \pm 0,4$ в 3-й терции против $0,76 \pm 0,1$ в 1-й терции и $0,72 \pm 0,16$ во 2-й терции ($p_{1-3}=0,004$; $p_{2-3}=0,002$, $p_{mg}<0,001$); табл. 3.

У больных 1 и 2-й терцией преобладал 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ. Также по мере увеличения ГЛЖ достоверно в большей степени уменьшался показатель IVRT: $105 \pm 29,1$ мс в 3-й терции

против $133,7 \pm 42,0$ мс в 1-й терции и $119,6 \pm 23,7$ во 2-й терции ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,077$, $p_{\text{mg}}=0,011$). Показатели спектра кровотока по легочным венам не имели достоверных различий между терциями. ИММЛЖ достоверно коррелировал с показателем Е/А ($r=0,521$; $p<0,001$), при этом выявлена прямая, средней степени зависимости связь. При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная, средней степени зависимости связь между ИММЛЖ и показателем IVRT ($r=-0,603$; $p=0,005$).

Анализ уровня сывороточных маркеров нарушений коллагенолиза в миокарде ЛЖ показал достоверные различия между терциями: уровень TIMP-1 в 1-й терции составил $159,6 \pm 29,7$ нг/мл и был достоверно ниже, чем у пациентов 2-й – $196,8 \pm 82,8$ нг/мл и 3-й терции – $228,8 \pm 77,4$ нг/мл ($p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{\text{mg}}=0,016$); рис. 1. Показатель TIMP-1 во 2 и 3-й терциях достоверно не различался ($p_{2-3}=0,317$).

СТР-I в 3-й терции составил $0,33 \pm 0,10$ нг/мл, что достоверно меньше, чем в 1-й – $0,58 \pm 0,24$ нг/мл – и во 2-й терции – $0,54 \pm 0,17$ нг/мл ($p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,004$, $p_{\text{mg}}=0,011$); рис. 2. Показатель СТР-I в 1 и 2-й терциях достоверно не различался ($p_{1-2}=0,025$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимости достоверная связь между ИММЛЖ и уровнем TIMP-1 ($r=0,551$; $p=0,02$). Обнаружена обратная, средней степени зависимости достоверная связь между ИММЛЖ и уровнем СТР-I ($r=-0,631$; $p<0,001$).

По уровню NT-proBNP в сыворотке крови больные также достоверно различались между терциями ($p_{\text{mg}}=0,010$). В 3-й терции NT-proBNP составил $1684,5 \pm 1496,2$ пг/мл, что достоверно больше, чем в 1-й – $189,4 \pm 140,0$ пг/мл ($p_{1-3}=0,008$) и во 2-й терциях – $252,9 \pm 175,0$ пг/мл ($p_{2-3}=0,01$); рис. 3. Показатель NT-proBNP в 1 и 2-й терциях достоверно не различался ($p_{1-2}=0,396$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимости достоверная зависимость между ИММЛЖ и уровнем NT-proBNP ($r=0,405$; $p=0,041$).

Обсуждение

По результатам нашего исследования установлено, что по мере увеличения ГЛЖ, оцененной по уровню ИММЛЖ, у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ достоверно нарастает тяжесть диастолической дисфункции с развитием хронической сердечной недостаточности и проявляется тенденция к увеличению размеров ЛЖ с преобладанием концентрической и увеличением частоты эксцентрической ГЛЖ при сохраненной ФВ ЛЖ. Хорошо известно, что ГЛЖ ассоциируется с развитием диастолической дисфункции как у больных АГ, так и у пациентов с ИБС [8]. Однако нарастание тяжести диастолической дисфункции по мере увеличения ИММЛЖ при сочетании АГ и ИБС – противоречивый факт и зависит от состояния систолической функции ЛЖ [9]. Изменение функционального состояния ЛЖ у больных с ИБС и АГ может развиваться по разным сценариям. Так, в ряде литературных источников было отмечено, что при снижении ФВ ЛЖ на фоне концентрической ГЛЖ прогрессирует диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ, сопровождающаяся его дилатацией [10, 11]. Механизмами таких изменений считаются уменьшение пассивной растяжимости стенок желудочка за счет увеличения их толщины, повышение ригидности и нарушение активной миорелаксации, обусловленное изменениями архитектоники миокарда. При сохра-

ненной ФВ ЛЖ гипертрофия миоцитов, гиперплазия фибробластов и увеличение продукции коллагена при более длительном процессе также приводят к развитию глобальной дисфункции ЛЖ, характеризующейся его неадекватным наполнением, несмотря на высокое диастолическое артериальное давление [12]. При этом нормальная и даже высокая ФВ ЛЖ не в состоянии увеличить УО, который прогрессивно снижается вследствие уменьшения КДО ЛЖ [13]. Длительное повышение давления наполнения ЛЖ приводит также к увеличению давления в ЛП. ГЛЖ ассоциируется с дисфункцией миоцитов: удлинение миоцитов в результате «склеивания» конец в конец приводит к дилатации ЛЖ, что ведет к диастолической, а затем и к систолической дисфункции ЛЖ [14].

По данным проведенной работы, в качестве механизма возникновения и прогрессирования ремоделирования миокарда ЛЖ рассматривается перестройка коллагена его межклеточного матрикса. У больных со стабильной стенокардией и АГ в сочетании с ГЛЖ преобладают процессы неблагоприятного коллагенообразования [15, 16]. Так, в последнем обзоре С. Marchesi и соавт. было показано, что MMP-2, MMP-9 и TIMP-1 являются индикаторами сердечно-сосудистого ремоделирования у больных АГ [17]. Из проколлагена 1-го типа образуется коллаген 1-го типа, накопление которого увеличивает жесткость миокарда за счет перестройки экстрацеллюлярного матрикса (сердечно-сосудистое ремоделирование). Под действием MMP коллаген 1-го типа разрушается с образованием продуктов его деградации (СТР-1). У больных с ГЛЖ увеличивается активность TIMP-1, который ингибирует MMP. Это ведет к снижению деградации коллагена с уменьшением количества СТР-1 и повышению коллагенообразования, что и было получено в нашей работе.

Кроме того, в нашем исследовании обнаружена связь между увеличением ГЛЖ и нарастанием уровня NT-proBNP. По литературным данным, у больных АГ уровень NT-proBNP прямо зависит от типа ГЛЖ и уровня ИММЛЖ [18]. Чем выше ИММЛЖ, тем выше NT-proBNP.

У больных с ИБС уровень NT-proBNP определяется выраженностью систолической дисфункции миокарда ЛЖ [19]. Вероятно, поэтому по мере нарастания ИММЛЖ и тенденции увеличения размеров ЛЖ по терциям у обследуемых больных продемонстрировано достоверное увеличение уровня миокардиального стресса по данным динамики NT-proBNP. Полученные данные согласуются с рядом других исследований [20].

Выводы

Увеличение ИММЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ при сохраненной ФВ ЛЖ ассоциируется с нарастанием тяжести диастолической дисфункции и формированием дилатации ЛЖ с преобладанием концентрической и увеличением частоты эксцентрической ГЛЖ. Степень выраженности ГЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ находится в прямой зависимости от уровня TIMP-1 и обратной зависимости от уровня СТР-1 в сыворотке крови. По мере увеличения ИММЛЖ нарастает уровень NT-proBNP, динамика которого может быть расценена как индикатор сердечно-сосудистого ремоделирования или как критерий развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной ФВ.

Литература

1. Berkin KE, Ball SG. Essential hypertension: the heart and hypertension. *Hypertension* 2001; 86: 467–75.
2. Desai CS, Ning H, Lloyd-Jones DM. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart* 2012; 98 (4): 330–4.
3. Salvetti M, Muesan ML, Painsi A et al. Left ventricular hypertrophy and renal dysfunction during antihypertensive treatment adversely affect cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012; 30 (2): 411–20.
4. Vilabur G, Juan-Babot O, Peña E et al. Molecular and cellular mechanisms involved in cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 50 (3): 522–33.
5. Dixon JA, Spinale FG. Myocardial remodeling: cellular and extracellular events and targets. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 47–68.
6. Gajarsa JJ, Kloner RA. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Fail Rev* 2011; 16 (1): 13–21.
7. Briasoulis A, Tousoulis D, Papageorgiou N et al. Novel therapeutic approaches targeting matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem* 2012; 12 (10): 1214–21.
8. Galderisi M. Diagnosis and management of left ventricular diastolic dysfunction in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 2011; 24 (5): 507–17.
9. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF et al. Early echocardiographic predictors of increased left ventricular end-diastolic pressure three months after myocardial infarction in rats. *Med Sci Monit* 2012; 18 (7): BR253–8.
10. Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR et al. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2011; 108 (7): 997–1001.
11. Milani RV, Drazner MH, Lavie CJ et al. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2011; 108 (7): 992–6.
12. Faul C. Fibroblast growth factor 23 and the heart. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21 (4): 369–75.
13. Andersen MJ, Ersbøll M, Bro-Jeppesen J et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012; 5 (4): 444–51.
14. Moon J, Rim SJ, Cho JJ et al. Left ventricular hypertrophy determines the severity of diastolic dysfunction in patients with nonvalvular atrial fibrillation and preserved left ventricular systolic function. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32 (8): 540–6.
15. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clin Chim Acta* 2012; 413 (7–8): 656–62.
16. Benjamin MM, Khalil RA. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigative tools in the pathogenesis and management of vascular disease. *EXS* 2012; 103: 209–79.
17. Marchesi C, Dentali F, Nicolini E et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30 (1): 3–16.
18. Irmanski R, Barylski M, Banach M et al. The concentration of atrial and brain natriuretic peptide in patients with idiopathic hypertension. *Med Sci Monit* 2007; 13 (10): CR449–56.
19. Elmas E, Brueckmann M, Lang S et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a useful indicator for the detection of impaired left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2008; 128 (2): 244–9.
20. Zhong-Ling Z, Jing-Yuan M. Research Advances in B-type Natriuretic Peptide and Its Clinical Application in the Patients with Cardiovascular Diseases. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2012; 34 (2): 183–9.

Эффект белого халата у больных стабильной артериальной гипертензией: психологические предикторы, динамика на фоне длительной антигипертензивной терапии

Г.Ф.Андреева, А.Д.Деев, В.М.Горбунов, О.В.Лерман, О.В.Молчанова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава России, Москва

Резюме. На основании результатов нескольких исследований, проведенных в Центре, были выявлены психологические предикторы эффекта белого халата (ЭБХ), т.е. повышение артериального давления (АД) на визите у врача у больных стабильной артериальной гипертензией (АГ). Психологический статус больных АГ оценивался при помощи **сокращенного многофакторного опросника** для исследования личности (СМОЛ), ЭБХ определялся как разность между уровнем АД на визите у врача и средним дневным уровнем АД (по результатам суточного мониторирования АД). Кроме того, была прослежена динамика ЭБХ на фоне длительной терапии антигипертензивными препаратами из основных групп. Было показано, что степень выраженности ЭБХ у больных АГ зависела от уровня тревожности и неуверенности в себе, поведенческой и эмоциональной импульсивности пациентов в сочетании с высоким самоконтролем поведения и социальной конформностью (шкалы К, 4, 7 опросника СМОЛ). Длительная антигипертензивная терапия в среднетерапевтических дозировках дилтиаземом, моксонидином, эналаприлом, лизиноприлом, телмисартаном не оказывала статистически значимого воздействия на ЭБХ. Продолжительное лечение метопрололом и амлодипином приводило к достоверному уменьшению выраженности ЭБХ.

Ключевые слова: эффект белого халата, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.

White coat effect in patients with persistent hypertension: Psychological predictors, time course of changes during antihypertensive therapy

G.F.Andreeva, A.D.Deev, V.M.Gorbunov, O.V.Lerman, O.V.Molchanova,

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary. Based on the results of a few investigations conducted at the Center, the authors identified the psychological predictors of white coat effect (WCE), i.e. higher blood pressure (BP) in patients with persistent hypertension during their visit to a doctor. The psychological status of hypertensive patients was evaluated using the short form of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI). WCE was defined as the difference between the visit and mean daily BP levels (according to the results of 24-hour BP monitoring). The time course of changes in WCE was also traced during long-term therapy with antihypertensive drugs from main groups. The magnitude of WCE in hypertensive patients was shown to depend on the level of anxiety and self-doubt, behavioral and emotional impulsivity concurrent with high self-control of behavior and social conformity (Scales K, 4, 7 of the MMPI). Long-term antihypertensive therapy with the average therapeutic doses of diltiazem, moxonidine, enalapril, lisinopril, or telmisartan did not exert any statistically significant impact on WCE. The long-term treatment with metoprolol and amlodipine led to a significant reduction in the magnitude of WCE.

Key words: white coat effect, hypertension, antihypertensive therapy.

Сведения об авторах

Андреева Галия Фатиховна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: gandreeva@gnicpm.ru

Деев Александр Дмитриевич – канд. физ.-мат. наук, рук. лаб. биостатистики ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: adeev@gnicpm.ru

Горбунов Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: vgorbunov@gnicpm.ru

Лерман Ольга Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. профилактической фармакотерапии ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: olerman@gnicpm.ru

Молчанова Ольга Викторовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: ovm-337@mail.ru

В экономически развитых странах гипертоническая болезнь занимает лидирующее положение в структуре заболеваемости и смертности [1–3]. Для оценки уровня артериального давления (АД) применяются разнообразные методики, которые можно условно разделить на клинические и амбулаторные. Общеизвестно, что амбулаторные методы диагностики артериальной гипертензии (АГ) обладают большей прогностической значимостью

при оценке риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с клиническими [4–7], однако врач общей практики чаще имеет дело с показателями АД, полученными при помощи клинических методик. Вместе с тем уровень клинического АД по разным причинам может отличаться от значений АД, полученных в амбулаторных условиях. У больных АГ чаще отмечаются более высокие уровни клинического АД по сравнению с амбулаторными показате-

Таблица 1. Исходные показатели СМАД (n=188) больных стабильной АГ (M±SD)

Показатели СМАД	САД	ДАД
Среднее АД за сутки, мм рт. ст.	143,8±12,6	89,2±7,5
Среднее АД за день, мм рт. ст.	147,7±13,4	92,8±9,3
Среднее АД за ночь, мм рт. ст.	130,1±14,4	77,3±10,0
ВАД за сутки, мм рт. ст.	9,2±2,3	7,3±1,7
ВАД за день мм рт. ст.	13,6±3,5	10,2±2,4
ВАД за ночь мм рт. ст.	11,8±3,6	9,6±2,2
ИБ за сутки, %	56,2±26,8	48,3±25,2
ИБ за день, %	65,0±29,0	58,2±28,4
ИБ за ночь, %	68,5±31,6	36,8±31,2
ЭБХ (АД1-АДд)	9,8±12,6	7,7±7,8
ЭБХ (АД 1-го часа – АДд)	17,7±12,3	12,9±7,1

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: АД1-АДд – разность между 1-м измерением АД и АДд (по результатам СМАД); АД 1-го часа – АДд – разность между средним АД за 1-й час СМАД и АДд (по результатам СМАД); ВАД – вариабельность АД, ИБ – индекс времени.

лями АД [8]. Это связано с тревожной реакцией больных на факт измерения АД врачом и прессорным ответом сердечно-сосудистой системы [9–11].

Существует большое количество методов, оценивающих эффект повышения АД на приеме у врача, в том числе и у больных АГ, однако чаще этот феномен оценивают количественно, как разность между клиническим и амбулаторным АД, и при превышении первого над вторым называют его «эффектом белого халата» (ЭБХ) [12–14]. В дальнейшем мы будем употреблять термин ЭБХ именно в этом значении, хотя данный метод измерения разности между клиническим и амбулаторным АД не отражает в полной мере всех нюансов повышения АД на визите у врача вследствие тревожной реакции [15].

Врач общей практики должен учитывать наличие ЭБХ у больного АГ, так как этот феномен может стать причиной гипердиагностики АГ, назначения неадекватных доз антигипертензивных препаратов (АГП). Кроме того, на фоне длительной терапии разными препаратами, снижающими АД, ЭБХ также может претерпевать изменения – либо нивелироваться, либо усилиться, что тоже необходимо учитывать при оценке антигипертензивного эффекта препаратов. Наличие ЭБХ у больных АГ в значительной степени связано с психоэмоциональными факторами, а степень его выраженности зависит от психологических особенностей пациента. Поэтому целью нашего исследования было выявить психологические предикторы ЭБХ, которые влияют на степень выраженности этого феномена. Кроме того, в нашем исследовании мы проследили динамику ЭБХ у больных АГ на фоне длительной антигипертензивной терапии (АГТ) препаратами из основных групп лечения.

Материал и методы

В статье представлены результаты анализа базы данных 8 исследований, выполненных в нашем центре. Все исследования были открытыми контролируемые и рандомизированными. Критерии включения больных в эти исследования были сходными:

- 1) среднее дневное АД по данным дважды проведенного суточного мониторинга АД (СМАД) $\geq 135/85$ мм рт. ст.;
- 2) возраст больных в пределах 25–80 лет;
- 3) отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии;

- 4) период отмены препарата перед включением в исследование – 1–2 нед;
- 5) период монотерапии АГП – 1–3 мес со среднетерапевтическими дозировками;
- 6) при проведении СМАД должны были использоваться аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217;
- 7) количество измерений при проведении СМАД должно было быть не менее 50;
- 8) отсутствие «пробелов» в эффективных измерениях АД протокола СМАД > 1 ч;
- 9) в день визита к врачу АГП должны были приниматься в присутствии врача в клинике.

После периода отмены АГТ (1–2 нед) больным дважды проводилось СМАД. Аппарат для СМАД устанавливался в утреннее время (9.30–10.30). Так как все исследования были открытыми рандомизированными и контролируемые, то после рандомизации больной приступал к курсу активной терапии. Лечение начиналось с минимальной дозы. После 1 нед лечения при неэффективности этой терапии (среднее дневное АД по данным СМАД должно было уменьшаться до уровня ниже 135/85 мм рт. ст.) больные переводились на лечение среднетерапевтическими дозировками препаратов. Больные получали АГТ в течение 1–3 мес следующими препаратами: дилтиазем – 20 человек, амлодипин – 18, моксонидин – 17, эналаприл – 40, лизиноприл – 55, метопролол – 19, телмисартан – 18.

Дневной период определялся как промежуток времени между 08–22 ч, ночной – 0–6 ч. Если монотерапия среднетерапевтическими дозировками препарата была неэффективной, то к терапии добавлялся индапамин, однако данные больных, перешедших на комбинированную терапию, не анализировались.

ЭБХ оценивался двумя методами как разность между клиническим и амбулаторным АД. В качестве основы для оценки этой разности мы взяли модифицированные методики, предложенные P.Owens и соавт. [16].

Первый метод определял ЭБХ как разность между 1-м измерением СМАД (клиническое АД, которое было оценено врачом на аппарате СМАД в ручном режиме) и средним дневным АД (АДд) по данным СМАД.

Второй метод оценивал ЭБХ как разницу между средним АДд за 1-й час СМАД, проведенный в клинике, и АДд. Использование одного аппарата для проведения СМАД и в качестве прибора для измерения АД на приеме у врача, и для оценки АД в амбулаторных условиях делает сопоставимыми результаты, полученные как в клинических, так и в амбулаторных условиях.

Для оценки психологического статуса применялась сокращенная русская версия психологического опросника MMPI (Minnesota Multiphase Personality Inventory) – сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ) [17]. Тест обеспечивает многофакторную оценку психологического состояния, особенностей личности, социально-психологических и других характеристик обследуемого. Оценка проводилась по 11 шкалам: трем оценочным – L, F и K, позволяющим определять достоверность результатов и вводить стандартную поправку в зависимости от отношения обследуемого к процедуре тестирования, и восьми клиническим, позволяющим оценивать следующие психологические особенности: ипохондрические (1), депрессивные (2), истерические (3), параноидные (6), психастенические (7), шизоидные (8), гипоманиакальные (9), а

Таблица 2. Достоверные корреляционные связи (r) между показателями СМОЛ и ЭБХ у больных стабильной АГ (p<0,05)

ЭБХ (способы измерения)	Шкалы СМОЛ										
	L	F	K	1	2	3	4	6	7	8	9
Для ДАД											
ЭБХ (АД1-АДд)	нд	-0,25**	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
ЭБХ (АД 1-го часа – АДд)	нд	нд	0,19*	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Для САД											
ЭБХ (АД1-АДд)	нд	-0,20*	нд	нд	нд	нд	0,19*	нд	0,20*	нд	нд
ЭБХ (АД 1-го часа – АДд)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0,23*	нд	нд	нд	нд

*Здесь и в табл. 3: достоверность $p<0,05$, ** $p<0,01$; нд – недостоверные корреляции.

Таблица 3. Динамика выраженности ЭБХ у больных стабильной АГ (p<0,05) на фоне длительной АГТ (M±SD)

Препарат	Показатели ЭБХ			
	АД1-АДд		АД 1-го часа–АДд	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Для ДАД				
Дилтиазем	8,9±1,6	4,1±1,6	5,4±1,3	4,2±1,3
Амлодипин	6,9±2,3	3,4±2,3	6,5±1,9	3,6±1,9
Моксонидин	9,2±1,7	5,8±1,7	7,0±1,4	5,2±1,4
Эналаприл	6,8±1,6	7,5±1,6	5,0±1,0	5,8±1,0
Лизиноприл	6,1±1,0	8,0±1,0	5,3±0,9	4,9±0,9
Лозартан	6,5±1,6	5,4±1,6	4,0±1,3	0,3±1,3
Метопролол	10,4±1,8**	3,0±1,8	4,2±1,5	2,5±1,5
Телмисартан	6,8±1,7	9,6±1,7	5,8±1,4	7,4±1,4
Для САД				
Дилтиазем	7,6±2,5	2,5±2,5	5,1±2,1	2,8±2,1
Амлодипин	13,5±3,5	5,3±3,5	11,9±3,0	3,8±3,0*
Моксонидин	12,4±2,7	9,9±2,7	8,3±2,3	2,8±2,3
Эналаприл	6,2±1,8	5,7±1,8	4,8±1,5	2,8±2,1
Лизиноприл	9,2±1,6	8,6±1,6	5,1±1,4	4,5±1,4
Лозартан	4,8±2,5	4,5±2,5	3,2±2,1	0,9±2,1
Метопролол	12,0±2,8**	0,7±2,7	0,4±2,4	1,4±2,4
Телмисартан	9,6±2,6	14,7±2,6	7,5±2,2	11,9±2,2

также уровень социальной адаптации (4-я шкала). Все результаты обследования представлены в нормативных баллах (Т-баллах). Нормативные значения по каждой из шкал располагаются в диапазоне 45–54 Т-баллов.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SAS (версия 6.15). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Спирмена, с поправкой на возраст, пол и продолжительность АГ. Показатели СМАД рассчитывались с использованием программы ARBM-FIT software [18].

Результаты исследования

Исходные показатели СМАД больных АГ представлены в табл. 1. В исследовании приняли участие 188 больных стабильной АГ 1–2-й степени. (64% женщин, 36% мужчин). Средний возраст пациентов составил 57,2±8,8 года, средняя продолжительность заболевания была – 11,2±8,3 года.

Составляющие психологического статуса больных АГ, влияющие на степень выраженности ЭБХ

Как уже говорилось, перед началом АГТ на фоне 2-недельной отмены АГП больным АГ проводилось анкетирование с помощью СМОЛ. Интенсивность проявления ЭБХ зависела от степени выраженности

таких психологических характеристик больных АГ, как тревожность, неуверенность в себе (шкала 7 по СМОЛ), психоэмоциональная импульсивность (шкала 4) в сочетании с социальным самоконтролем поведения (шкала К; достоверные прямые корреляционные связи величины ЭБХ с показателями этих шкал); табл. 2. Напротив, высокий уровень психосоциальной дезадаптации (шкала F) мог приводить к снижению степени выраженности ЭБХ (обратные взаимосвязи уровня ЭБХ с показателями этой шкалы); см. табл. 2.

Влияние длительной АГТ на выраженность ЭБХ

Было показано, что длительная АГТ больных стабильной АГ всеми представленными препаратами приводила к достоверному снижению как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД). Несмотря на то, что на фоне лечения выявлено снижение уровней САД и ДАД, тем не менее только на фоне приема метопролола и амлодипина отмечалась достоверная редукция степени выраженности ЭБХ, терапия остальными препаратами хотя и изменяла уровень ЭБХ (табл. 3), но эти изменения были статистически незначимы.

Как видно из табл. 3, длительный прием метопролола достоверно снижал выраженность ЭБХ (разность между 1-м измерением СМАД и АДд); M±SD: для

САД этот показатель уменьшился с $12,6 \pm 2,8$ до $0,8 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p < 0,005$), а для ДАД – с $10,4 \pm 1,8$ до $3,0 \pm 1,8$ мм рт. ст.; $p < 0,005$ (для показателя). Амлодипин снизил этот показатель только для САД (разность между средним АД за 1-й час СМАД и АДд): с $11,9 \pm 3,0$ до $3,8 \pm 3,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Таким образом, несмотря на то, что все препараты достоверно снижали АД, только длительный прием амлодипина и метопролола в среднетерапевтических дозировках приводил к уменьшению степени выраженности ЭБХ. Последний нивелировал выраженность ЭБХ для САД практически до нуля. Все остальные АГП хотя и влияли на ЭБХ, однако эти изменения ЭБХ были недостоверны.

Обсуждение

Взаимосвязь психологического статуса больных АГ и показателей, характеризующих разность между клиническим и амбулаторным АД

Как было сказано ранее, амбулаторные методы оценки АД обладают большей прогностической значимостью и в большей степени взаимосвязаны с поражением органов-мишеней, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений по сравнению с клинической оценкой АД на визите у врача (4–7). Вместе с тем клинические показатели АД по разным причинам могут отличаться от уровней АД, полученных в амбулаторных условиях. Для больных АГ более характерно превышение клинического уровня АД над амбулаторным, иными словами, присутствует ЭБХ (8), что чаще всего связано с тревожной реакцией больного на факт измерения АД врачом, которая сопровождается прессорной реакцией со стороны сердечно-сосудистой системы. Было показано, что если в отсутствие врача и медицинской сестры пациент самостоятельно измеряет АД в клинике, в тихой комнате, после отдыха, автоматическим сфигмоманометром, то уровни клинического АД, измеренного таким способом, совпадают с амбулаторными показателями АД (9–11). Степень выраженности тревожной реакции на измерение АД и, следовательно, уровень ЭБХ в немалой степени зависят от психологических особенностей пациентов с АГ. В представленном исследовании было показано, что высокий уровень психосоциальной дезадаптации, которую характеризуют показатели шкалы F СМОЛ, нивелируют проявление ЭБХ. Повидимому, причиной подобного эффекта может быть низкая социальная конформность, которая обычно сочетается с психоэмоциональной дезадаптацией, и как следствие – увеличение стрессовых ситуаций, связанных с повышением АД вне клиники и более высоким амбулаторным АД, что может приводить к нивелированию разности между клиническим и амбулаторным уровнями АД. Подтверждением этому служит и то, что другие проявления низкой социальной конформности также могут сопровождаться повышением амбулаторного АД. Так, по данным L.Jamner и соавт., у пациентов, имеющих высокие показатели уровня враждебности, которая обычно характеризует низкую социальную адаптацию человека, достоверно более высокие цифры амбулаторного АД по сравнению с теми, у кого уровень враждебности низкий. Кроме того, при высоких показателях враждебности уровень амбулаторного АД повышается и может быть сопоставим с клиническим, а в некоторых случаях и превосходить его, хотя в целом в группе больных с АГ уровень клинического АД, как правило, превосходит амбулаторное АДд [19].

Высокие показатели шкал СМОЛ, которые характеризуют поведенческую и эмоциональную импульсивность, тревожность и неуверенность в сочетании с высоким самоконтролем поведения и социальной конформностью (шкалы К, 4, 7), напротив, увеличивают разницу между клиническим и амбулаторным АД. Возможно, высокая поведенческая импульсивность, тревожность, неуверенность в себе являются причинами возникновения выраженной тревожной реакции на измерение АД врачом и повышения АД в клинике, а социальная конформность и самоконтроль поведения снижают количество конфликтных ситуаций вне клиники, уменьшая вероятность повышения амбулаторного АД. Кроме того, показатели шкалы 7 отражают не только уровень тревожности, неуверенности в себе, но и характеризуют степень выраженности астенического типа поведения, который характеризуется высокой социальной адаптацией, отсутствием конфликтности и стремления к лидерству. Во многих исследованиях было показано, что повышение показателей, характеризующих уровень депрессии и тревоги (или, иными словами, астенический тип поведения), взаимосвязано с более низкими цифрами АД по сравнению с общепопуляционными [20, 21]. Вместе с тем высокая поведенческая и эмоциональная импульсивность, т.е. низкая эмоциональная регуляция у больных АГ, по данным R.Wirtz и соавт., была связана с большим повышением стрессорных гормонов (по сравнению с другими пациентами) в момент воздействия стресса, что приводило к более выраженному повышению АД [22]. Таким образом, повышение АД в клинике и снижение амбулаторного АД увеличивали разницу между ними и, следовательно, степень выраженности ЭБХ.

АГТ больных АГ и уровень ЭБХ

Как было показано в нашем исследовании, длительный прием метопролола приводил к достоверному уменьшению выраженности ЭБХ, который определялся по 1-му способу (разность между 1-м измерением АД, оцененным врачом на аппарате СМАД в ручном режиме, и средним АДд). Возможно, это связано с уменьшением активации симпатoadреналовой системы и как следствие – снижением выраженности прессорной и тревожной реакции на измерение АД врачом. Урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне приема β -адреноблокаторов также свидетельствует о снижении активации симпатoadреналовой системы. Кроме того, длительный прием метопролола может способствовать появлению у больных скрытой АГ.

Редукция ЭБХ (2-й способ оценки ЭБХ – разность между средним АД за 1-й час СМАД, проведенный в клинике, и АДд) на фоне длительного приема амлодипина не связана с воздействием препарата на симпатoadреналовую систему и урежением ЧСС. Механизм его эффективности в отношении ЭБХ лежит в равномерной вазодилатации в течение всего времени визита к врачу, которая сопровождается учащением ЧСС.

Выводы

1. Степень выраженности ЭБХ у больных АГ зависела от уровня тревожности и неуверенности в себе, поведенческой и эмоциональной импульсивности пациентов в сочетании с высоким самоконтролем поведения и социальной конформностью (шкалы К, 4, 7 СМОЛ);
2. Длительная АГТ в среднетерапевтических дозировках дилтиаземом, моксонидином, эналаприлом,

лизиноприлом, телмисартаном не оказывала статистически значимого воздействия на ЭБХ. Вместе с тем длительный прием метопролола и амлодипина приводил к достоверному уменьшению выраженности ЭБХ.

Литература

1. Шальнова СА, Оганов Р.Г., Деев АД. Оценка и управление риском сердечно-сосудистых заболеваний для населения России. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2004; 4: 4–11.
2. Шальнова СА, Деев АД, Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 1: 4–8.
3. Шальнова СА, Деев АД. Уроки исследования ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг.». Кардиоваск. терапия и профилактика. 2007; 6 (1): 47–53.
4. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. Chronobiol Int 2007; 24 (4): 749–75.
5. Mancia G, Parati G. Guiding antihypertensive treatment decisions using ambulatory blood pressure monitoring. Curr Hypertens Rep 2006; 8: 330–7.
6. Hozawa A, Obkubo T, Kikuya M, Uga-jin T et al. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Obasama Study. Am J Hypertens 2004; 17: 1005–10.
7. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. Hypertension 2000; 35: 844–51.
8. Verberk WJ, Kroon AA, Thien T et al. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. J Hypertens 2006; 24 (12): 2357–63.
9. Hong D, Su H, Li J et al. The effect of physician presence on blood pressure. Blood Press Monit 2012; 17 (4): 145–8.
10. Andreadis EA, Angelopoulos ET, Agaliotis GD et al. Why use automated office blood pressure measurements in clinical practice? High Blood Press Cardiovasc Prev 2011; 18 (3): 89–91.
11. Myers MG, Godwin M. Automated office blood pressure. Can J Cardiol 2012; 28 (3): 341–6.
12. Parati G, Ulian L, Sampieri L et al. Attenuation of the «white-coat effect» by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. Hypertension 2000; 35 (2): 614–20.
13. Mancia G. White coat effect. Innocuous or adverse phenomenon? Eur Heart J 2000; 21: 1647–8.
14. Zakopoulos NA, Kotsis VT, Pitiriga VCh et al. White-coat effect in normotension and hypertension. Blood Press Monit 2002; 7 (5): 271–6.
15. Parati G, Ulian L, Santucci C et al. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. Hypertension 1998; 31 (5): 1185–9.
16. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 1999; 34: 267–72.
17. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult. Психол. журн. 1981; 2 (3): 118–23.
18. Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996; 1: 347–54.
19. Jamner LD, Shapiro D, Hui KK et al. Hostility and differences between clinic, self-determined, and ambulatory blood pressure. Psychosom Med 1993; 55 (2): 203–11.
20. Hildrum B, Mykletun A, Stordal E et al. Association of low blood pressure with anxiety and depression: the Nord-Trøndelag Health Study. J Epidemiol Community Health 2007; 61: 53–8.
21. Pilgrim JA, Stansfeld S, Marmot M. Low blood pressure, low mood? BMJ 1992; 304 (6819): 75–8.
22. Wirtz PH, Kanel R, Mobiyeddini C et al. Low social support and poor emotional regulation are associated with increased stress hormone reactivity to mental stress in systemic hypertension. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 (10): 3857–65.

Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: в фокусе – антагонисты кальция

В.В.Косарев, С.А.Бабанов

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

Резюме. В статье обсуждаются вопросы рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии, а также роль современных антагонистов кальция в фармакотерапии артериальной гипертензии и ассоциированных состояний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рациональная фармакотерапия, амлодипин.

Rational pharmacotherapy for hypertension and associated conditions: Focus on calcium antagonists

V.V.Kosarev, S.A.Babanov

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia

Summary. The paper discusses the issues of rational pharmacotherapy for hypertension and the role of current calcium antagonists in pharmacotherapy for hypertension and associated conditions.

Key words: hypertension, rational pharmacotherapy, amlodipine.

Сведения об авторах

Косарев Владислав Васильевич – засл. деят. науки Российской Федерации, д-р мед. наук, проф., зав. каф. проф. болезней и клин. фармакологии ГБОУ ВПО СамГМУ

Бабанов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. проф. болезней и клин. фармакологии ГБОУ ВПО СамГМУ. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Термин «гипертоническая болезнь», используемый в нашей стране, предложен выдающимся российским терапевтом и кардиологом Г.Ф.Лангом в 1948 г. и обоснован им в монографии «Гипертоническая болезнь». Данное понятие соответствует употребляемому в других странах понятию «эссенциальная гипертензия».

В настоящее время под термином «артериальная гипертензия» (АГ) подразумевают синдром повышения артериального давления (АД) при гипертонической болезни и симптоматических АГ. Следует подчеркнуть, что смысловой разницы в терминах «гипертензия» и «гипертензия» практически нет. Как следует из этимологии, *hyper* – от греч. «над, сверх» – приставка, указывающая на превышение нормы; *tensio* – от лат. «напряжение»; *tonos* – от греч. «напряжение». Таким образом, термины «гипертензия» и «гипертония», по сути дела, обозначают одно и то же – «сверхнапряжение».

На современном этапе невозможно переоценить медико-социальную значимость АГ. Поражая около 40% взрослого населения нашей страны, она является важнейшим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остающихся ведущей причиной смертности в Российской Федерации [1]. При этом АГ наиболее часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую активность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [1–4]. Данные Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), проведенного во Фремингеме вблизи Бостона (США), показали прямую зависимость между АГ и риском развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) [2].

Диагноз АГ устанавливается, если повышение АД > 140/90 мм рт. ст. регистрируется по крайней мере при двух повторных визитах к врачу после первона-

чального обследования. В табл. 1 приведена классификация уровня АД, принятая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) – Медицинским обществом по изучению артериальной гипертензии (1999 г.).

Стадии АГ (ВОЗ 1978, 1993)

I стадия – объективные проявления поражения органов-мишеней (ПОМ) отсутствуют.

II стадия – выявляется ПОМ: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ультразвуковые признаки утолщения стенки артерий или атеросклеротические бляшки, небольшое повышение креатинина крови (115–33 мкмоль/л у мужчин и 107–124 мкмоль/л у женщин).

III стадия – ассоциированные клинические состояния, свидетельствующие о возможности их осложненного течения при повышении АД. К ним относятся цереброваскулярные болезни (ишемический и геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (инфаркт миокарда – ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация, СН), почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность), периферических артерий (расслаивающая аневризма аорты), гипертоническая ретинопатия (кровоизлияния или экссудат, отек соска зрительного нерва) и др.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделены:

- I10 Эссенциальная (первичная) гипертензия.
- I11 Гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца).
- I12 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением почек.
- I13 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца и почек.
- I15 Вторичная гипертензия.

Таблица 1. Классификация АГ по уровню АД

Категория АД	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высоко нормальное	130–139	85–89
АГ, степени		
1-я	140–159	90–99
2-я	160–179	100–109
3-я	>180	>110
Изолированная систолическая АГ	>140	<90

Таблица 2. Стратификация риска у больных АГ

Другие ФР и заболевания	Высокое нормальное АД	Степень АГ		
		1-я	2-я	3-я
ФР отсутствуют	Незначительный риск	Низкий	Умеренный	Высокий
1–2 ФР*	Низкий	Умеренный	Умеренный	Очень высокий
3 и более ФР или ПОМ**	Высокий	Высокий	Высокий	Очень высокий
Сопутствующие ассоциированные клинические состояния*** или СД	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

*ФР: возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), курение, дислипидемия (общий ХС >6,5 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП >4 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности ниже 1 ммоль/л у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л у женщин), наличие в семейном анамнезе ранних ССЗ (в возрасте моложе 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин), ожирение по абдоминальному типу (окружность живота более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин), концентрация С-реактивного белка 10 мг/л и более.

**ПОМ: ГЛЖ (при электрокардиографии – ЭКГ – критерий Соколова–Лайона более 38 мм, Корнельский критерий более 2440 мс, при эхокардиографии – ЭхоКГ – индекс массы миокарда ЛЖ >125 г/м² у мужчин и свыше 110 г/м² у женщин); ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии (отношение между толщиной внутренней и средней оболочки более 0,9) или наличие атеросклеротической бляшки; повышение концентрации креатинина в крови (115–133 мкмоль/л у мужчин и 107–124 мкмоль/л у женщин); микроальбуминурия (30–300 мг/сут).

***Сопутствующие ассоциированные клинические состояния: цереброваскулярные заболевания (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака); поражение сердца (ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация, СН); поражение почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность – креатинин в крови более 133 мкмоль/л у мужчин, более 124 мкмоль/л у женщин); протеинурия (свыше 300 мг/сут); поражение периферических артерий; тяжелая ретинопатия (III–IV стадия).

Клиническая картина

Вначале заболевание протекает бессимптомно. При повышении АД могут появляться боли ноющего характера в области сердца, головная боль, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, у некоторых пациентов – носовые кровотечения. Сердце расширяется влево и вниз за счет ГЛЖ и дилатации ЛЖ. Отмечается акцент II тона над аортой. АГ является фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений, постепенно приводит к развитию диастолической дисфункции сердца, СН, дисциркуляторной энцефалопатии. Для поздних стадий болезни характерно развитие осложнений в виде инсультов, приступов стенокардии, снижения зрения, слепоты и др.

Для стратификации риска необходимо оценить ФР, ПОМ или ассоциированных клинических состояний. Оценку риска производят с учетом пола, возраста, курения, уровня систолического АД (САД) и концентрации холестерина (ХС); табл. 2.

Диагностика

Основывается на выявлении повышения АД (более 140/90 мм рт. ст.) и исключения вторичного характера АГ при других заболеваниях. Для АГ характерно ПОМ. Поражение сердца можно диагностировать с помощью объективных методов (смещение левой границы сердца влево, акцент II тона на аорте), ЭКГ и ЭхоКГ. Осмотр глазного дна проводят с целью диагностики гипертонической ангиопатии или ангиосклероза сетчатки. Повышение креатинина свидетельствует о поражении почек. В последние годы все чаще осуществляют суточное мониторирование АД (СМАД). О наличии АГ свидетельствует среднесуточное АД >130/80 мм рт. ст. по данным СМАД. В норме

степень снижения АД в ночные часы – 10–20% (тип dipper). У больных АГ чаще выявляются типы non-dipper (незначительное ночное снижение АД) и night-peaker (ночное повышение АД). Также дополнительно могут проводиться ультразвуковые исследования (УЗИ) почек и надпочечников; УЗИ брахиоцефальных и почечных артерий; рентгенография органов грудной клетки; определение лодыжечно-плечевого индекса; определение скорости пульсовой волны (показатель ригидности магистральных артерий); количественная оценка протеинурии. При осложненной АГ и подозрении на ее вторичный характер необходимы оценка состояния головного мозга, миокарда, почек, магистральных артерий; выявление вторичных форм АГ – исследование в крови концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина; определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или плазме крови; брюшная аортография; компьютерная томография или магнитно-резонансная томография надпочечников, почек и головного мозга.

Лечение

Целью лечения АГ является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что предполагает не только коррекцию уровня АД, но и устранение обратимых ФР, а также уменьшение степени ПОМ [4] (табл. 3).

Следует стремиться к стабилизации АД в диапазоне оптимальных или нормальных показателей (ниже 140/90 мм рт. ст.). У пациентов молодого и среднего возраста, а также больных сахарным диабетом (СД) уровень АД не должен превышать 130/85 мм рт. ст.

При 1-й степени АГ с низким риском начинают проводить лечение немедикаментозными методами.

Таблица 3. Цель лечения больных АГ и пути ее достижения

Первичная цель в лечении АГ – максимальное снижение общего риска развития ССЗ в отдаленный период
Достижение цели требует контроля за повышенным АД <i>per se</i> , а также коррекции всех обратимых ФР
АД следует снижать у всех больных АГ по крайней мере до уровня ниже чем 140/90 мм рт. ст. и более низких значений, если они переносятся
Целевой уровень АД следует поддерживать ниже 130/80 мм рт. ст. у больных СД и лиц с высоким или очень высоким риском, как с ассоциированными состояниями (инсульт, ИМ, почечная недостаточность, протеинурия)
Снижение САД < 140 и особенно ниже 130 мм рт. ст. даже при комбинированной терапии может оказаться трудной задачей, особенно у лиц пожилого возраста, при СД и в целом у лиц с ССЗ
Для достижения целевого АД следует назначать антигипертензивную терапию еще до появления значительных повреждений сердечно-сосудистой системы

Таблица 4. Классификация АК по Т.Тоуо-Ока, W. Naylor [5]

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		Ila	Ilb	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	–	–
Бензодиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS; фелодипин ER; никардипин SR	Нитрендипин; исрадипин; никардипин; имолдипин; нисолдипин	Амлодипин; лацидипин

Снижение употребления соли с 10 до 4,5 г/сут позволяет снизить уровень САД на 4–6 мм рт. ст. Снижение избыточной массы тела на 10 кг позволяет уменьшить АД на 5–20 мм рт. ст. Рекомендуются ограничение приема алкогольных напитков, повышение физической активности, отказ от курения, лечение хронических заболеваний, служащих причиной вторичной АГ, исключение воздействия профессиональных вредностей (вибрация, шум, ультразвук, ртуть, свинец) [1].

В настоящее время основными фармакологическими группами лекарственных средств с доказанным антигипертензивным действием являются диуретики, β -адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК) [3].

При этом несомненно, что, исходя из профиля безопасности и доказанной эффективности, препаратами выбора при АГ являются АК – группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо ингибировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы. Эти препараты используются в кардиологии с конца 1970-х годов и к настоящему времени приобрели такую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов, используемых для лечения ССЗ [3]. Это обусловлено, с одной стороны, высокой клинической эффективностью АК (не только в терапии АГ, но и в лечении стенокардии, СН, цереброваскулярных заболеваний и периферического атеросклероза), с другой – относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и сравнительно малым числом вызываемых ими побочных эффектов.

Классификация

Существуют разные классификации АК. По химической структуре различают дигидропиридиновые АК (нифедипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, амлодипин и др.), производные бензодиазепина (дилтиазем) и фенилалкиламины (верапамил).

АК различаются также *по продолжительности действия*:

- АК I поколения – короткой продолжительности действия (нифедипин, верапамил, дилтиазем);
- АК II поколения – пролонгированного действия (специальные лекарственные формы нифедипина, верапамила, дилтиазема, обеспечивающие равно-

мерное высвобождение препарата в течение длительного времени);

- АК III поколения (амлодипин, лацидипин); табл. 4.

Особое место среди АК занимает амлодипин (Амлотоп), представитель III поколения, обладающий наиболее продолжительным действием, как антигипертензивным, так и антиишемическим, и успешно прошедший всестороннее изучение с позиций доказательной медицины в разных клинических исследованиях, а также обладающий оптимальным соотношением «стоимость–эффективность» с позиций фармакоэкономического анализа [3].

В основе антигипертензивного действия всех АК лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциалзависимых кальциевых каналов сосудистой стенки. Амлодипин блокирует поступление ионов кальция через клеточную мембрану в сердечную и гладкую мышцы. Механизм антигипертензивного действия амлодипина объясняется прямым расслабляющим воздействием на гладкие мышцы сосудов, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления. Сосудорасширяющее действие наиболее выражено у АК дигидропиридинового ряда (амлодипин, исрадипин, нитрендипин).

В отличие от недигидропиридиновых АК верапамила и дилтиазема, дигидропиридиновые АК (амлодипин) в незначительной степени влияют на сократимость миокарда и вообще не влияют на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Амлотоп (амлодипин) приводит к плавному снижению АД без изменения частоты сердечных сокращений, является метаболически нейтральным, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, обладает сбалансированным нормализующим влиянием на систему оксида азота, что дополнительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. Выгодным отличием амлодипина от более ранних АК считается отсутствие у него влияния на частоту сердечных сокращений, увеличение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии.

Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 60–65%, достижение максимальной концентрации в плазме крови наблюдается

через 6–12 ч. Равновесная концентрация достигается через 7–8 дней терапии. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина. Связывание с белками плазмы составляет 90–97%. Средний V_d – 21 л/кг. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Выделяется с грудным молоком. Амлодипин подвергается медленному, но экстенсивному метаболизму (90%) в печени с образованием неактивных метаболитов, имеет низкий печеночный клиренс (подвергается эффекту первого прохождения через печень). При приеме препарата 1 раз в сутки период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет в среднем 35 ч (от 35 до 50 ч). Общий клиренс – 500 мл/мин. Выводится почками (10% – в неизмененном виде, 60% – в виде метаболитов), с желчью и через кишечник (20–25% – с калом). У пациентов пожилого возраста, лиц с печеночной недостаточностью и тяжелой хронической СН $T_{1/2}$ увеличивается до 60–65 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется.

Стабильная равновесная концентрация (steady-state) достигается через 7–8 дней приема препарата. При нарушенной функции печени время выведения Амлотопа увеличивается, что характерно и для других АК дигидропиридинового ряда. При приеме Амлотопа не происходит нарушения толерантности к глюкозе, поэтому препарат может применяться у больных СД, а также бронхиальной астмой и подагрой. Влияние Амлотопа (в виде блокирования медленных кальциевых каналов и снижения внутриклеточной гиперкальциемии) в 80 раз более выражено в отношении гладкомышечных клеток сосудов в сравнении с сократительным миокардом. Таким образом, снижение АД под действием Амлотопа происходит именно вследствие периферической вазодилатации. Амлотоп обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как САД, так и ДАД.

Доказанная эффективность

Амлодипин эффективно снижает АД и при сравнении его с другими АК. Так, в исследовании R.Watts и соавт. [6] амлодипин снижал АД в большей степени, нежели дилтиазем (форма с контролируемым освобождением). Длительность действия препарата ($T_{1/2}$ – 35–50 ч) позволяет принимать его 1 раз в сутки, а это существенно способствует приверженности пациентов лечению.

В исследовании ACCT [7] проводилось изучение эффективности амлодипина у лиц разного возраста, пола и расы. Существенно, что препарат более эффективен у женщин и одинаково эффективен у лиц белой и негроидной расы. В большом исследовании ALLHAT [8], где среди 33 357 больных (средний возраст 67 лет) было 35% лиц негроидной расы, 19% – белой, 36% больных, страдающих СД, величины АД в группах пациентов, где базовыми препаратами были амлодипин, лизиноприл и хлорталидон, спустя 5 лет лечения достигнутые показатели АД были практически одинаковы. Впрочем, результаты этого исследования будут еще долго обсуждаться.

Доказано, что Амлотоп обладает длительным гипотензивным действием за счет большого $T_{1/2}$ (35–50 ч), что позволяет ему контролировать АД равномерно в течение суток. Так, в исследовании L.Horwitz и соавт. [9] при применении 5–10 мг амлодипина в течение 10 нед снижение САД составило 13,1 мм рт. ст., ДАД – 12,2 мм рт. ст. Препарат эффективен в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером 1 раз в сутки).

В исследовании FLeenen и соавт. при перерыве в лечении АД сохранялось в пределах нормальных цифр даже на 2-е сутки после отмены препарата [10]. Максимальный гипотензивный эффект при терапии 5 мг амлодипина наступает лишь на 6-й неделе применения препарата, что делает нецелесообразным раннее увеличение дозы при неполном контроле уровня АД [11]. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза–концентрация» в плазме крови. Так, в исследовании на здоровых волонтерах ДАД снижалось при измерении стоя на 1,1, 4,8 и 8,0 мм рт. ст. при применении 2,5, 5 и 10 мг амлодипина соответственно [12].

При длительном назначении амлодипин вызывает обратное развитие ГЛЖ, причем по способности вызывать регрессию ГЛЖ он не уступает ни диуретикам, ни ИАПФ. Амлодипин уменьшает экскрецию альбуминов с мочой у больных СД типа 2. По некоторым наблюдениям, ренопротективное действие амлодипина у больных с диабетической нефропатией столь же выражено, как и действие ИАПФ, которые считаются препаратами выбора для таких больных [13, 14].

Кроме того, важнейшими исследованиями, определившими с позиций доказательной медицины эффективность амлодипина в терапии АГ, явились TOMHS, ALLHAT, VALUE, PREVENT. Так, в исследовании TOMHS, в котором сравнивалась эффективность разных классов гипотензивных препаратов у больных мягкой АГ, доказано, что при одинаковой эффективности с БАБ, диуретиками, ИАПФ и α -адреноблокаторами [15] амлодипин обеспечивает наилучшую приверженность пациентов лечению.

Исследование ALLHAT [8] убедительно продемонстрировало эффективность и безопасность амлодипина у пациентов с АГ при сравнении с диуретиком и ИАПФ. Результаты исследования VALUE, в которое были включены 15 245 больных АГ старше 50 лет, имевших повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений [16], продемонстрировали, что гипотензивный эффект амлодипина более выражен, особенно в первые месяцы лечения по сравнению с валсартаном.

К несомненным достоинствам амлодипина можно отнести наличие у него антиангинального эффекта, который определяется особенностью механизма действия и обусловлен коронаролитическим воздействием препарата, что также определяет наиболее предпочтительный контингент больных. Эффект препарата максимален именно у пациентов с выраженным спастическим компонентом коронарной обструкции [17]. Антиангинальное действие амлодипина подтверждено результатами исследования CAPE [18] у больных со стабильной стенокардией напряжения [19]. В это исследование, длившееся 8 нед, были включены 315 больных, страдающих стабильной стенокардией и получавших амлодипин в дозе 5–10 мг/сут или плацебо. Было показано, что амлодипин значительно снижал частоту эпизодов ишемической депрессии сегмента ST по данным Холтеровского мониторирования, а также частоту болевых приступов и необходимость применения короткодействующих нитратов.

В исследовании PREVENT амлодипин назначался больным с ИБС в течение 3 лет, и оценивалось влияние этого препарата на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий [20]. В ходе исследования изучалось изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и толщины интима–медиаляльного слоя сонных артерий на фоне на-

значения амлодипина. Исследование проводилось на 825 пациентах с наличием подтвержденной с помощью коронарографии ИБС. Пациенты получали амлодипин в дозе 5 мг, которая при хорошей переносимости увеличивалась до 10 мг. В результате исследования не было получено достоверного различия в исследуемых группах – активного лечения и контроля – в отношении прогрессирования атеросклеротического стенозирования коронарных сосудов. Напротив, отмечалось выраженное влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза в сонных артериях, выявляемое с помощью ультрасонографии. При этом в группе амлодипина наблюдалась регрессия интима–медиаляльного слоя на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм. В настоящее время доказана корреляция степени утолщения интима–медиаляльного слоя сонных артерий с частотой развития ИМ и мозгового инсульта. Также в исследовании PREVENT показана хорошая переносимость препарата, что отмечалось ранее другими исследователями, при этом частота побочных реакций сопоставима с группой плацебо (79% для амлодипина и 83% для плацебо). Дополнительное назначение ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента в группе амлодипина наблюдалось в 2 раза реже, чем в группе плацебо.

Исследование CAMELOT (включен 1991 пациент, длительно страдающий ИБС без сопутствующей АГ и с ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях) [21] – на фоне современной терапии (ацетилсалициловая кислота, БАБ, статины) больные дополнительно стали получать либо амлодипин (5–10 мг/сут), либо эналаприл (10–20 мг/сут), либо плацебо. Через 2 года наблюдения внутрисосудистое УЗИ выявило прогрессирование атеросклероза в группе плацебо, тенденцию к прогрессированию атеросклероза в группе применения эналаприла и отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе применения амлодипина.

Доказана эффективность сочетанной терапии амлодипином и статинами при наличии АГ и ИБС. Ангипертензивный и антиатерогенный эффекты амлодипина и аторвастатина были подтверждены результатами двух обширных многоцентровых клинических исследований. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании RESPOND с использованием факториального дизайна 3×5 была изучена эффективность разных комбинаций амлодипина (плацебо, 5 и 10 мг) и аторвастатина (плацебо, 10, 20, 40 и 80 мг) у 1660 пациентов с АГ и повышенным уровнем ХС. Через 8 нед лечения у пациентов, получавших комбинированное лечение, отмечено достоверное снижение АД, ХС в составе ЛПНП и степени риска сердечно-сосудистой смертности по Фремингемской шкале. Каждый из компонентов в изученном диапазоне дозировок не оказывал влияния на фармакологическое действие другого активного вещества. В ходе исследования не были выявлены нежелательные взаимодействия между амлодипином и аторвастатином, отмечена хорошая переносимость комбинированного лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в группах комбинированной терапии, были периферические отеки (9,4% против 2,7% в группе плацебо), головная боль и головокружение, – выраженность этих явлений расценивалась как «незначительная» или «умеренная». Частота появления миалгий в группе комбинированного лечения составила 1,0% и не отличалась от таковой в группах амлодипина (1,4%), аторвастатина (1,1%) и плацебо (1,8%) [22].

В многоцентровом рандомизированном исследовании AVALON (Atorvastatin and Amlodipine in Patients with Elevated Lipids and Hypertension) изучалась эффективность амлодипина, аторвастатина и их комбинации (в виде отдельных препаратов) у пациентов с повышенным уровнем АД и гиперхолестеринемией. Исследование состояло из двух последовательных фаз. В I фазе (двойное слепое исследование с двойной плацебо-имитацией) пациенты случайным образом распределялись в 4 исследуемые группы: 1-я – амлодипин 5 мг/сут + плацебо аторвастатина; 2-я – аторвастатин 10 мг/сут + плацебо амлодипина; 3-я – амлодипин 5 мг/сут + аторвастатин 10 мг/сут и 4-я – плацебо. Длительность I фазы составляла 8 нед. Во II фазе (одиночное слепое исследование) все пациенты получали терапию амлодипином 5 мг/сут и аторвастатином 10 мг/сут в течение 12 нед. Также допускалось увеличение дозы каждого из двух препаратов для усиления гипотензивного и/или гиполипидемического эффекта. В I фазу исследования были включены 847 пациентов. На момент завершения I фазы исследования (неделя 8) в группе комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином целевые значения АД и целевой уровень ХС ЛПНП были достигнуты у 45% участников, а в группах амлодипина, аторвастатина и плацебо – соответственно в 8,3, 28,6 и 3,5% наблюдений ($p < 0,001$ для всех парных сравнений). В конце II фазы исследования (неделя 28) на фоне комбинированной терапии амлодипином (средняя доза 7,6 мг/сут) и аторвастатином (средняя доза 28,4 мг/сут) снижение АД и ХС ЛПНП до целевых значений отмечалось в 67,1% случаев. 10-летний риск развития ИБС по Фремингемской шкале снизился с 15,1% (исходно) до 6,9% (неделя 28). Исследование показало, что амлодипин не влияет на гиполипидемическое действие аторвастатина, а последний, в свою очередь, не изменяет гипотензивный эффект амлодипина. Переносимость комбинированной терапии была оценена как удовлетворительная. Частота прекращения лечения по любой причине при совместном приеме амлодипина и аторвастатина составила 7,7%, а в группах амлодипина – 5 мг/сут, аторвастатина – 10 мг/сут и плацебо – соответственно 7,0, 7,5 и 9,6%. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе комбинированной терапии были периферические отеки (5,3% против 2,1% в группе плацебо), миалгии (4,8% против 2,1% в группе плацебо) и синусит (2,9% против 0,8% в группе плацебо) [23].

Кроме того, важное место в понимании роли амлодипина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией занимает исследование PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study), в котором препарат добавляли к стандартной терапии СН у больных с выраженными нарушениями сократительной функции ЛЖ (фракция выброса менее 30%) и при этом не выявили негативного влияния на жесткие конечные точки, что позволяет не драматизировать возможные негативные последствия применения амлодипина у больных с СН [24].

Также доказано, что Амлотоп (амлодипин) не оказывает отрицательного действия на липидный, пуриновый и углеводный обмен, что особенно важно при лечении больных АГ, многие из которых имеют его нарушения. Так, результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) убедительно показали, что комбинация амлодипин + периндоприл оказалась гораздо эффективнее, чем комбинация атенолол + бендрофлуметиазид, как по влиянию на жесткие и суррогатные конечные точки,

так и на метаболические параметры у пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Доказано, что при применении комбинации амлодипин + периндоприл по сравнению с комбинацией атенолол + бендрофлуметиазид на 23% достоверно реже отмечалось развитие новых случаев СД ($p < 0,007$) [25, 26].

В исследовании INVEST у больных АГ в сочетании с ИБС на фоне лечения АК верапамилом в комбинации с ИАПФ был достоверно ниже риск развития СД по сравнению с больными, получавшими лечение атенололом в комбинации с диуретиком [27].

В полной мере это относится и к амлодипину – Амлотопу, давно и успешно зарекомендовавшему себя на фармацевтическом рынке. Клиническая практика и анализ данных литературы свидетельствуют о том, что есть несколько категорий больных АГ, у которых использование Амлотопа (амлодипина) может быть более предпочтительным, нежели использование других классов антигипертензивных препаратов, включая некоторые другие АК:

1. АГ у больных с ИБС, учитывая наличие у АК антигипертензивного и антиангинального (антиишемического) эффектов.
2. Независимо от уровня АД имеет место синергизм в кардиопротективных эффектах амлодипина и статинов.
3. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых лиц.
4. АГ у больных со стенозирующим поражением сонных артерий или с высоким риском развития мозгового инсульта.
5. АГ у больных СД или метаболическим синдромом.
6. АГ у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса меньше 30%).
7. АГ у больных, которые принимают нестероидные противовоспалительные средства, например, в связи с деформирующим остеоартрозом.
8. Реноваскулярная гипертензия.
9. АГ, вызванная циклоспорином.
10. Идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников).

Оптимальным для назначения Амлотопа можно считать сочетание АГ со стенокардией напряжения, в том числе при выраженном вазоспастическом компоненте ишемии и застойной СН. Амлодипин широко применяется и для лечения стабильной стенокардии напряжения, достоверно снижая частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии. Амлодипин оказывает протективное воздействие на миокард после эпизода ишемии, снижая кальциевую перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения.

Противопоказания и побочные эффекты

Противопоказаниями для длительного применения АК в качестве антигипертензивных препаратов являются систолическая дисфункция ЛЖ (клинические и рентгенологические признаки застоя в легких), критический аортальный стеноз, синдром слабости синусового узла (если не имплантирован электрокардиостимулятор), атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени (если не имплантирован электрокардиостимулятор), синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта с пароксизмами мерцания или трепетания предсердий, а также беременность и грудное вскармливание.

Амлотоп хорошо переносится больными, редко вызывает нежелательные эффекты, наиболее замет-

ными из которых являются гиперемия кожных покровов, редко – нарушения ритма (брадикардия, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий), ортостатическая гипотензия, расстройства зрения, отеки лодыжек и стоп, увеличение частоты мочеиспускания, диспепсия, изменение режима дефекации, одышка, артралгия. Со стороны кожных покровов: зуд, редко – многоформная эритема, также редко – гиперплазия десен, гинекомастия, повышение уровня печеночных ферментов.

Лекарственное взаимодействие

Фармакодинамические взаимодействия АК проявляются изменением выраженности антигипертензивного эффекта (усилением или снижением) и усилением кардиодепрессивных эффектов (снижением сократимости миокарда, замедлением проведения по проводящим путям и т.д.). Какой-либо корректировки дозы препарата не требуется при одновременном применении тиазидных диуретиков, БАБ, ИАПФ. Показано благоприятное влияние на уровень АД при одновременном назначении амлодипина с БАБ. Известно, что нестероидные противовоспалительные средства обладают прогипертензивным действием, снижают эффективность применения антигипертензивных препаратов [3, 5, 28]. При совместном приеме нестероидных противовоспалительных средств и антигипертензивных препаратов предпочтение следует отдавать амлодипину – препарату АК дигидропиридинового ряда, в гипотензивном действии которых не участвуют напрямую эффекты простагландинов, а при необходимости – комбинации АК с мочегонными препаратами для предотвращения задержки натрия и воды у соль-чувствительных гипертоников.

Амлодипин совместим с основными группами гипотензивных средств (диуретики, ИАПФ, БАБ), нитратами и гипогликемическими препаратами. Средства для ингаляционного наркоза (производные углекислого газа), амиодарон, хинидин могут усиливать действие АК.

Литература

1. Крюков НН, Качковский МА, Бабанов СА, Вербовой АФ. Справочник терапевта. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013.
2. Kannel WB, Dawler TR, Mac Gee DL. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study. *Circulation* 1985; 61: 1179–82.
3. Косарев ВВ, Бабанов СА, Вербовой АФ. Справочник клинического фармаколога. Ростов-на-Дону: Феникс, 2011.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology (2007). Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–87.
5. Toyono T, Naylor W. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996; 5 (4): 206–8.
6. Watts RW et al. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. *Blood Press* 1998; 7 (1): 25–30.
7. Kloner RA et al. Sex- and age-related antihypertensive effect of amlodipine. *Am J Card* 1996; 77: 713–22.
8. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomised to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288 (23): 2981–98.
9. Horwitz LD et al. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10 (11): 1263–9.

10. Leenen FH et al. Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. *British J Clin Pharmacol* 1996; 41 (2): 83–8.
11. Hayduk K et al. Is initial dose titration of amlodipine worthwhile in patients with mild to moderate hypertension? *Current Med Res Opinion* 1999; 15 (1): 39–45.
12. De Champlain J et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16 (11): 1357–69.
13. Petkar S et al. Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris. *Indian Heart J* 1994; 46 (2): 85–8.
14. Steffensen R et al. Effects of amlodipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Cardiovasc Drug Ther* 1997; 11 (5): 629–35.
15. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
17. Van Kham et al. Amlodipine versus diltiazem controlled release as monotherapy in patients with stable coronary artery disease. *Current Ther Res Clin Exp* 1998; 59 (3): 139–48.
18. Deanfield J, Detry JM, Lichtlen PR. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind circadian anti-ischemia program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1460–7.
19. Hall RJ. A multicenter study comparing the efficacy and tolerability of nisoldipine coat-core and amlodipine in patients with chronic stable angina. *Current Ther Res Clin Exp* 1998; 59 (7): 483–97.
20. Pitt B, Byington R, Furberg C et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
21. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–26.
22. Preston RA, Harvey P, Herfert O et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial. *J Clin Pharmacol* 2007; 47 (12): 1555–69.
23. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D et al. AVALON Investigators. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8 (8): 571–83.
24. Packer M, O'Connor CM, Ghalis JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
25. Dablot B, Sever PS, Poulter NR for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
26. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
27. Pepine C, Handberg EM, Cooper de Hoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil–Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
28. Карпов ЮА. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса. *Кардиология*. 2000; 10: 52–5.

Нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов при метаболическом синдроме

Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк, Е.Г.Лобанова

Владивостокский филиал ФГБУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения

Резюме. В статье приводятся данные об экспрессии эндотелиальных вазоактивных медиаторов у пациентов с метаболическим синдромом, анализируется их связь с инсулинорезистентностью. Согласно полученным данным, совокупность обменных нарушений, инсулинорезистентность, а также изменение концентрации метаболитов арахидоновой кислоты ведут к нарушению эндотелийзависимой релаксации сосудов. Выявлен характер изменений регуляторных вазоактивных медиаторов при разных вариантах метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, дисфункция эндотелия, тромбоксан A_2 , простациклин I_2 , лейкотриен B_4 .

The endothelium-dependent vessels relaxation at a metabolic syndrome

N.S.Yubitskaya, M.V.Antonyuk, E.G.Lobanova

Vladivostok Branch of the Far Eastern of Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian
Branch of Russian Academy Medical Sciences – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment

Summary. In article cited the given about conditions endothelial vasoactive mediators beside patients with metabolic syndrome, is analyzed their relationship with insulin resistance. According to got data, collection of the metabolic change, insulin resistance, as well as changes to concentrations of the arachidonic acid lead to functional change endothelia. The revealed nature of the change vasoactive mediators at different variants of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, endothelia dysfunction, tromboxan B_2 , prostacyclin I_2 , leukotrien B_4 .

Сведения об авторах

Юбицкая Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. восстановительного лечения НИИ МКВЛ.

E-mail: natalia.yb@mail.ru

Антонюк Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. восстановительного лечения НИИ МКВЛ

Лобанова Елена Григорьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. биомедицинских исследований НИИ МКВЛ

Метаболический синдром (МС), характеризующийся абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного, липидного метаболизма, артериальной гипертензией, увеличивает суммарный риск развития атеросклероза [1]. Доказано, что эндотелий артерий повреждается уже на ранних стадиях атерогенеза. Проявлением дисфункции эндотелия, предшествующей органическому повреждению, является нарушение его вазорегулирующей функции [2]. Эндотелий регулирует сосудистый тонус через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов и модулирует сократительную активность гладкомышечных клеток [3]. К вазоактивным медиаторам относятся эйкозаноиды. Согласно данным литературы, по уровню эйкозаноидов, наличию простагландинового дисбаланса можно судить о нарушении функционального состояния эндотелия [4]. Нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов связано с синтезом метаболитов арахидоновой кислоты. В связи с этим особый интерес представляет оценка эндотелийзависимой релаксации сосудов при МС по уровню лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции с целью установления участия регуляторных вазоактивных медиаторов в возникновении и прогрессировании МС.

Целью исследования было изучение уровня сыровоточных эйкозаноидов, участвующих в регуляции функции эндотелия при формировании МС.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 87 человек (35 мужчин, 52 женщины) в возрасте от 21 до 69 лет. Исследование проводили согласно Хельсинкской декларации (2008 г.) после получения у пациентов информиро-

ванного согласия. Для диагностики МС использовали критерии, разработанные комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов (2009 г.) [5].

Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной и мочеполовой сферы в период обострения, эндокринные заболевания, сопровождающиеся развитием артериальной гипертензии и ожирения, заболевания, связанные с нарушением функции щитовидной железы. С учетом наличия компонентов МС и изменений глюкозно-инсулинового гомеостаза были выделены следующие группы:

- 1-я (контрольная) – 24 человека, не имеющие компонентов МС;
- 2-я – 17 пациентов с МС, имеющие нормальный уровень инсулина и индекс НОМА;
- 3-я – 21 человек с МС и диагностированной инсулинорезистентностью (ИР);
- 4-я – 25 больных с МС, имеющих ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет типа 2.

Исследование углеводного обмена включало определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой – уровня инсулина иммуноферментным методом (наборы фирмы DRG – diagnostics, Германия). ИР оценивали по критерию НОМА. Значения индекса $НОМА > 2,7$ считались повышенными.

Липидный спектр сыворотки крови определяли по содержанию общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности с помощью стандартных энзимных наборов (наборы

Содержание эйкозаноидов у пациентов с разными вариантами МС в сыворотке крови, М±m				
Показатель	Группы			
	1-я, контроль (n=24)	2-я (n=17)	3-я (n=21)	4-я (n=25)
6-кето-ПГF _{1α} , пг/мл	20,9±0,6	27,3±2,0**	**39,5±2,0**	**40,61±1,7**
TxB ₂ , пг/мл	151,8±2,4	210,5±5,1**	**247,8±11,5**	219,24±4,7**
Лейкотриен В ₄ , пг/мл	219,4±7,1	192,1±12,6*	**273,0±11,0**	**283,89±9,5**

Достоверность по отношению к группе контроля: *справа – $p < 0,05$; **справа – $p < 0,01$; ко 2-й группе: **слева – $p < 0,01$.

фирмы «Ольвекс», Россия). Рассчитывались показатели холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

Факторами вазоконстрикции являются тромбосан (Tx) A₂ (стабильный метаболит TxB₂) и лейкотриен В₄. К эндотелиальным факторам дилатации относятся простаглицлин I₂. О секреции TxA₂ и простаглицлина I₂ судили по уровню их стабильных метаболитов – TxB₂ и 6-кето-простаглицдина F_{1α} (6-кето-ПГF_{1α}) соответственно. Для выделения эйкозаноидов сыворотки крови (6-кето-ПГF_{1α}, TxB₂, лейкотриен В₄) использовали миниколонки (Minicolumns for Sample Preparation, USA), количественный уровень определяли иммуноферментным методом (Amersham Biosciences UK, Biotrak EIA system).

Статистическую обработку данных проводили с применением прикладных программ Statistica 6.0. Для установления различия средних показателей использовался критерий Стьюдента при нормальном распределении.

Результаты

В проведенном исследовании выявлены особенности содержания эндотелиальных вазоактивных медиаторов при разных вариантах МС. Во всех группах наблюдения, независимо от наличия ИР, изменялись уровни эйкозаноидов (см. таблицу). Так, у пациентов 2-й группы с МС без ИР содержание TxB₂ превышало уровень этого показателя в группе контроля на 38,7% ($p < 0,01$), при этом несколько снизилась секреция лейкотриена В₄. Уровень 6-кето-ПГF_{1α} увеличился на 30,6% в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$).

У больных с МС и ИР (3-я группа) отмечалось одновременное повышение уровня всех определяемых эйкозаноидов. При этом уровень вазодилатора 6-кето-ПГF_{1α} превышал соответствующий показатель контрольной группы на 89% ($p < 0,01$) и пациентов 2-й группы – на 45% ($p < 0,01$). Уровень TxB₂ у этих больных был максимально высоким по сравнению с остальными группами и превышал показатели контрольной группы на 63% ($p < 0,01$). У пациентов 3-й группы содержание лейкотриена В₄ превышало среднее значение контрольной группы на 25% ($p < 0,01$). Гиперпродукция лейкотриена В₄, являющегося эндотелиальным вазоконстриктором, детерминирует процессы воспаления, обуславливает активацию иммунокомпетентных клеток и экспрессию провоспалительных медиаторов, атакующих эндотелиальные клетки и ведущих к их повреждению с развитием эндотелиальной дисфункции. Чтобы нивелировать негативный повреждающий эффект лейкотриенов, компенсаторно активируется синтез вазодилаторных эйкозаноидов, что объясняет в нашем исследовании резкое повышение 6-кето-ПГF_{1α}.

При наличии ишемической болезни сердца, сахарного диабета (пациенты 4-й группы) отмечались высокие концентрации вазоконстрикторов и TxB₂, и лейкотриена В₄ по сравнению с другими группами. При этом секреция вазодилатора простаглицлина 6-кето-ПГF_{1α} оставалась на уровне пациентов 3-й

группы, что позволяет говорить о выраженном простаглицлиновом дисбалансе и высокой степени дисфункции эндотелия.

Результаты сопоставления концентраций изучаемых эйкозаноидов пациентов в разных группах позволяют говорить о прогрессировании выраженности функционального изменения эндотелия, происходящего при формировании МС. Изменение содержания эйкозаноидов связано с метаболическими превращениями арахидоновой кислоты. В эндотелиальных клетках арахидоновая кислота превращается во множество разных метаболитов по двум основным путям: липооксигеназному и циклооксигеназному. Основными продуктами липооксигеназного метаболического пути являются лейкотриены, тогда как простаглицлины, включающие простаглицлин, образующийся в эндотелии сосудов, и Tx, который синтезируется тромбоцитами, являются продуктами циклооксигеназного пути [6]. В тромбоцитах из арахидоновой кислоты синтезируется в основном TxA₂, который оказывает выраженный сосудосуживающий эффект. В отличие от Tx простаглицлин подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает расширение сосудов. В норме выработка вазоконстрикторов и вазодилаторов находится в равновесии [4]. Дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелиальных процессов, в данном случае TxA₂ и простаглицлина ПГI₂ (определяемый по их стабильным метаболитам – TxB₂ и 6-кето-ПГF_{1α} соответственно), свидетельствует о дисфункции эндотелия.

Полученные данные продемонстрировали повышенное содержание в сыворотке крови вазоконстрикторных эйкозаноидов (TxA₂ и лейкотриена В₄). Согласно проведенному исследованию у пациентов с компонентами МС, а также при МС с нормальным индексом НОМА обнаружено достоверное изменение секреции вазоактивных медиаторов, которые касаются только содержания метаболитов окисления арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. При наличии у пациентов с МС ИР, клинических проявлений ишемической болезни сердца, сахарного диабета типа 2 дополнительно выявляется увеличение продуктов окисления по липооксигеназному пути. Следовательно, ИР при МС изменяет метаболические пути окисления арахидоновой кислоты в сторону дополнительного синтеза вазоконстрикторных эндотелиальных медиаторов.

Заключение

Исследование маркеров дисфункции эндотелия выявило нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов при формировании МС. Прогрессирование выраженности дисфункции эндотелия при формировании МС во многом определяется увеличением уровня эйкозаноидов, обладающих вазоконстрикторными эффектами. При развитии ИР у пациентов с МС степень выраженности эндотелиальной дисфункции выше, что обусловлено дисбалансом в системе эйкозаноидов. Повышение концентрации

6-кето-ПГФ_{1α} является компенсаторной реакцией организма, предотвращающей катастрофические последствия резкого повышения уровня ТхВ₂ при формировании МС. Показано, что одним из важных факторов прогрессирования МС при уже увеличенных уровнях ТхВ₂ и 6-кето-ПГФ_{1α} является повышение в крови концентрации лейкотриена В₄.

Таким образом, изменение синтеза вазоактивных медиаторов, способствующих снижению эндотелий-зависимой релаксации сосудов, происходит на ранних стадиях формирования до развития ИР. Выявленные закономерности представляют дополнительные возможности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика, 2008.
2. Pepine CJ, Celestine DS, Drexler H. *Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease*. University of Florida, 1998; 151.
3. Haller H. *Endothelial function. General considerations*. *Drugs* 1997; 53 (Suppl. 1): 1–10.
4. Taddes S, Virdis A, Ghiadoni L et al. *Endothelial dysfunction in hypertension*. *J Nephrol* 2000; 13 (3): 205–10.
5. *Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика*. (Прил. 2). 2009; 8 (6).
6. Кольман Я., Рем К.-Г. *Наглядная биохимия*. М.: Мир, 2000.

Состояние контроля гиперхолестеринемии у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторной практики

Ф.Ю.Валикулова, И.В.Фомин, Л.А.Мудрова, А.Р.Вайсберг

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме. В созданной диспансерной группе больных сахарным диабетом (СД) в числе 713 исследуемых в возрасте 18 лет и старше 5,6% пациентов имели СД типа 1, у 94,4% больных диагностировался СД типа 2 ($p < 0,001$). Все исследуемые пациенты имели в анамнезе артериальную гипертензию. Среди больных СД типа 1 ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 18% больных, из них 28,6% получают статины. Среди больных СД типа 2 ИБС диагностировалась в 48% случаев, и только 21,3% больных получали статины. Средняя доза аторвастатина составила 14 мг/сут, а симва-статина – 17 мг/сут. Больные СД типа 2 без ИБС получали статины в 8,7% случаев в дозах: аторвастатин – 10 мг/сут, симва-статин – 21 мг/сут. Не более 3% пациентов с СД независимо от типа имеют оптимальный уровень липидов при случайном лабораторном контроле. Эффективность терапии статинами и ее охват в реальной клинической практике среди диспансерной группы пациентов с СД независимо от типа стремится к нулю.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, статины, эффективность терапии.

The status of hypercholesterolemia in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease in a patient practice

F.Yu.Valikulova, I.V.Fomin, L.A.Mudrova, A.R.Vaysberg

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Summary. In a created dispensary group of diabetic patients of 713 studied, those aged 18 years and over, 5,6% of the patients had type 1 diabetes and in 94,4% of patients were diagnosed with type 2 diabetes ($p < 0,001$). All examined patients had hypertension history. Among patients with coronary artery disease, type 1 diabetes was diagnosed in 18% of patients, 28,6% of whom were receiving statins. Among patients with type 2 diabetes, coronary heart disease was diagnosed in 48% of cases and only 21,3% of patients were receiving statins. The average dose of atorvastatin is 14 mg/day, and simvastatin – 17 mg/day. Patients with type 2 diabetes without CHD received statins in 8,7% of cases in following doses: atorvastatin – 10 mg/day, simvastatin – 21 mg/day. Not more than 3% of diabetic patients regardless of diabetes type have optimal lipid accidental laboratory monitoring. Statin therapy efficacy as well as its coverage in actual clinical practice flow among dispensary diabetic patients group, regardless of disease type approaches zero.

Key words: diabetes mellitus, dyslipidemia, statins, the effectiveness of therapy.

Сведения об авторах

Валикулова Фарагат Юсуфовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА

Фомин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА.

E-mail: fomin-i@yandex.ru

Мудрова Людмила Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА

Вайсберг Александра Рудольфовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА

Распространенность сахарного диабета (СД) из года в год растет, что предопределяет повышение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). ССЗ на сегодняшний день являются ос-

новной причиной смертности и инвалидизации в экономически развитых странах. По данным исследований, суммарная обращаемость в муниципальные лечебно-профилактические учреждения взрослого населения России с болезнями системы кровообра-

щения достигает 21 841,6 на 1 тыс. жителей [1], а на долю ИБС в структуре смертности от ССЗ приходится у мужчин 56,6%, у женщин – 40,4% [2]. Комбинация СД и ИБС является одной из причин сердечно-сосудистой смертности и формирования крупных макрососудистых осложнений (инсульт, инфаркт), что и формирует прогноз данной категории пациентов. Наличие Федеральной программы лечения сахарного диабета решает одну сторону проблемы – эффективный контроль уровня сахара в крови. Исследование United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)-38 показало, что не только контроль уровня сахара в крови, но и контроль артериального давления, липидного профиля является необходимой частью эффективного лечения больных данной категории, а также профилактики макрососудистых осложнений у них.

В России сохраняется высокая смертность от ССЗ в структуре смертности, которая достигает 51% в течение последних 5 лет.

Положительная тенденция снижения смертности от ССЗ в странах Европы и США за последние 10 лет за счет апробированных методов эффективного лечения и профилактики привела к увеличению продолжительности жизни данной категории больных. Одним из наиболее действенных методов профилактики заболеваемости и смертности от ИБС, мозгового инсульта и осложнений СД является широкое применение статинов [3]. Охват терапией статинами в Европе и США среди больных сердечно-сосудистого континуума составляет сегодня до 46–80% случаев [4]. Под их влиянием за 5 лет у больных с ИБС происходит снижение риска смерти от ССЗ на 42%, а риска общей смертности – на 30% [5–8]. Длительные наблюдения в исследованиях 4S, ALHAT LIT, Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE), LIPID, WOSCOP показали, что агрессивное снижение уровня холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности у больных с ИБС и СД более эффективно (15–20%), по сравнению с группой больных с ИБС. В исследовании AFCAPS/TECH CAPS выявлено, что агрессивное применение статинов у больных с ИБС и СД привело к 37% снижению риска первого острого крупного сердечно-сосудистого осложнения, что оказалось более эффективным, чем у больных СД. Эта же стратегия привела к достоверно лучшему прогнозу жизни у больных с ИБС и СД и оказалась более эффективной стратегией, чем у больных с ИБС или пациентов с СД.

Исходя из изложенного, нами был проведен скрининг некоторых факторов риска – ФР – (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия – АГ) у пациентов с СД и ИБС в диспансерной группе одного лечебного учреждения Нижнего Новгорода.

Цель данной работы – изучение эффективности контроля гиперхолестеринемии и охвата терапией статинами больных с ИБС и СД в одном из лечебных учреждений Нижнего Новгорода.

Материалы и методы

Проанализированы данные диспансерной группы больных СД городской поликлиники Нижнего Новгорода за период 2000–2006 гг. Взяты все зафиксированные на момент осмотра случаи СД среди взрослого населения поликлиники в количестве 713 больных СД типа 1 и 2 (СД 1, СД 2). Исходя из данных амбулаторных карт анализировались показатели наличия ССЗ и их осложнений среди взрослой популяции от 18 до 90 лет на основании катамнеза данных и лабораторных исследований, указанных в этих картах.

Анализировался уровень охвата терапией статинами и ее эффективность. Нормальным уровнем ХС мы считали показатель, рекомендованный для лечения больных СД и ССЗ (2007 г.).

Обработка данных осуществлялась с помощью Windows XP с использованием приложений MS Office 2002 (MS Access, MS Excel). Также использовались статистические программные продукты, такие как Statistica 6.0, SPSS 13.0. Для определения достоверности различий непараметрических показателей использовался тест χ^2 по методу Мак-Немара. За статистически значимые результаты принимался уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно регистру диспансерной группы на 1 января 2007 г. состояли на учете 713 больных СД 1 и 2 в возрасте от 18 лет и старше, из них 40 (5,6%) больных имели СД 1, и у 673 (94,4%) больных диагностировался СД 2 ($p < 0,001$). При анализе всей организованной выборки больных СД по полу оказалось, что женщины имели СД 1 в 3,2%, а мужчины – в 2,4% случаев соответственно. Среди больных СД 2 женщин оказалось 71,8%, а мужчин – 28,2% случаев.

Обращает на себя внимание, что все пациенты с СД имели в анамнезе АГ. Все больные были разделены на группы: пациенты СД 1 с ИБС и без ИБС, а также на СД 2 с ИБС и без ИБС.

Анализируя распространенность ИБС среди больных СД 1, хотелось бы отметить, что она составила 18% больных. Из них 28,6% больных получают статины. Учитывая международные рекомендации, для больных СД независимо от типа СД при наличии ИБС назначение статинотерапии является обязательным [9]. В данной группе больных назначение недостаточной дозы и неэффективное снижение уровней ХС является плохим прогностическим фактором в плане формирования сердечно-сосудистых осложнений, что достоверно снижает продолжительность жизни или повышает риск развития инвалидизации.

В Европейских рекомендациях 2007 г. [10] для пациентов с СД 1 без ИБС рекомендовано назначение статинов при наличии ФР в возрастных группах до 40 лет (нефропатия, ретинопатия, неэффективный гликемический контроль, гиперхолестеринемия, метаболический синдром, АГ, наследственность) [11, 12]. Мы проанализировали ФР у больных СД 1, оказалось, что все пациенты, относящиеся к данной группе в нашем исследовании, имели или комбинацию ФР, или существующие осложнения заболевания: нефропатия, ретинопатия, полинейропатия, гиперхолестеринемия и т.д. При анализе данной группы было выявлено, что среди пациентов с СД 1 без ИБС, но с наличием большого числа ФР статины не получал ни один больной. У больных старше 40 лет всем показана статинотерапия, но также ни один больной ее не получал.

Оценка гиперхолестеринемии у больных СД 2 с ИБС, не принимающих статины, анализировалась по уровням общего ХС (ОХС) и разделилась на группу пациентов, имеющих ОХС $< 3,5$ ммоль/л или ОХС $> 3,5$ ммоль/л. Число больных, у которых уровень ОХС в крови был меньше 3,5 ммоль/л, составило всего лишь 2,8% случаев. Вся остальная когорта пациентов имела уровень ОХС больше 3,5 ммоль/л.

Всем больным СД 2 с ИБС показана статинотерапия [9], но при анализе хотелось бы отметить, что только 21,3% больных получали статины. Из всех получающих статины при анализе средних дозировок

назначаемых статинов дозы препаратов составили по аторвастатину всего лишь 14 мг/сут, а по симвастатину – 17 мг/сут. Известно, что при наличии ИБС у больных СД 2 независимо от наличия ФР стартовые дозы статинов составляют по аторвастатину 20 мг/сут, а по симвастатину – 40 мг/сут. Исходя из сказанного, назначение статинов было недостаточным по дозе, а значит, и неэффективным изначально. Процент назначения оригинальных статинов у этих больных составил только 25% по симвастатину (Зокору).

Больные СД 2 без ИБС были подразделены также на 2 группы: ОХС < 3,5 ммоль/л и ОХС > 3,5 ммоль/л. Первая группа составила 2,8% больных, вторая группа – 97,2% больных. Первой группе больных статинотерапия не показана при отсутствии ФР и сердечно-сосудистых осложнений. Вторая группа больных – всем показана статинотерапия [12], но только 8,7% больных ее получали. Средние дозировки статинов, назначаемые пациентам, составили: по аторвастатину – 10 мг/сут, по симвастатину – 21 мг/сут. Из них в подгруппе больных, принимающих симвастатины, оригинальные препараты принимались в 60% случаев, генерические средства – в 40% случаев. Среди больных, принимающих аторвастатин, оригинальные препараты не принимались. При низком охвате терапии статинами отмечается недостаточная доза принимаемых лекарственных средств, что, несомненно, не позволяет улучшить прогноз жизни данной категории пациентов. Положительным моментом в сложившейся ситуации является высокая частота применения оригинальных лекарственных форм.

Таким образом, исходя из изложенных фактов, мы можем отметить, что в настоящее время практическими врачами амбулаторного звена статины больным СД не назначаются, а если и рекомендуются, то в низких дозах, которые не являются стратегически оптимальными для снижения уровня ОХС до целевых значений. Этот факт указывает на отсутствие лечебных мероприятий по предупреждению будущих сердечно-сосудистых осложнений.

При этом в амбулаторной практике врачами не используется контроль всего липидного спектра, что указывает на отсутствие стратегии улучшения прогноза и активной терапевтической помощи у больных СД. Это приведет к неоправданному использованию материальных средств пациентов. Все перечисленное не исключает агрессивное влияние в отношении оптимальной стратегии лечения статинами больных СД и предупреждения конечных сердечно-сосудистых точек.

Параллельно в своей клинической практике врачи амбулаторного звена не учитывают ФР, наличие ССЗ и осложнений, что снижает не только эффективность терапии данной категории больных, но и охват терапией.

Такая практика повлечет за собой формирование когорты больных СД с большим количеством макро- и микрососудистых осложнений с плохим прогнозом. Эта ситуация формирует большое число пациентов с СД и плохим контролем липидного спектра, у которых не выполняются российские или европейские рекомендации по лечению больных СД.

Выводы

1. Не более 3% пациентов с СД 1 или 2 имеют оптимальный уровень ОХС при случайном лабораторном контроле.
2. Охват терапией статинами в диспансерной группе больных СД 1, имеющих ИБС, не превышает 28,6% случаев. Среди больных СД 1 с ФР или сердечно-сосудистыми осложнениями – ни один пациент не принимает статины.
3. Среди больных СД 2 принимают статины только 8,7% пациентов.
4. Назначенные дозы статинов в 100% случаев были во всех группах больных неадекватными.
5. Среди больных СД контроль липидного профиля почти в 100% случаев проводится только за счет определения уровня ОХС; исследование липидного спектра в амбулаторной практике среди больных СД имеет спорадический характер.

Литература

1. Общая заболеваемость взрослого населения (18 лет и старше) по классам болезней за 2000–2004 гг. Российская Федерация. Министерство здравоохранения и социального развития РФ / <http://www.mzsrifcur/155.html>
2. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России – опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти. Сердечная недостаточность. 2003; 1: 9–11.
3. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Секция атеросклероза ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 2 (Прил.).
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.
5. Eberly LE, Neaton JD, Thomas AJ et al. Multiple-stage screening and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Clin Trials 2004; 1 (2): 148–61.
6. Callaban AS. 3rd. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms. Curr Atheroscler Rep 2003; 5 (1): 33–7.
7. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Кардиология. 2003; 5 (43): 42–7.
8. Рудакова А.В. Нужны ли статины в стационарах? Фармакоэкономический аспект проблемы. Атмосфера. Кардиология. 2004; 1.
9. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. Third Joint Task Force of the European and other Societies. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. Eur J Cardiovasc Preven Rehab 2003; 10 (Suppl. 1): S1–S78.
10. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocrine practice vol 13 (Suppl. 1) May/June 2007.
11. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of the European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practice. Executive Summary. Eur Heart J 2003; 24: 1601–10.
12. Kharlip J, Naglieri R, Mitchell BD et al. Screening for silent coronary heart disease in type 2 diabetes: clinical application of American Diabetes Association guidelines. Diabetes Care 2006; 29: 692–4.

Значимость тревожно-депрессивных расстройств для годового и долгосрочного прогноза при инфаркте миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета типа 2

Н.Ю.Ардашова^{1,2}, Н.Б.Лебедева^{1,2}, С.А.Помешкина², О.Л.Барбараш^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России

²ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Резюме. Тревожно-депрессивные расстройства – независимые предикторы неблагоприятного прогноза при инфаркте миокарда, однако их роль при сопутствующем сахарном диабете типа 2 изучена недостаточно.

Цель исследования. Оценка клинической и прогностической значимости депрессивного синдрома, высоких уровней личностной и реактивной тревожности у больных с инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом типа 2.

Материал и методы. Включены 195 пациентов с инфарктом миокарда, 99 (51%) – с сахарным диабетом типа 2 и 96 (49%) без него. На 5–7-е сутки течения инфаркта миокарда проводились клиническая оценка и психометрическое тестирование (шкалами депрессии Цунга, личностной и реактивной тревожности Спилберга–Ханина). Через 1 год и 4 года оценивались конечные точки: смертность от всех причин, повторные госпитализации, реинфаркты.

Результаты. При наличии сахарного диабета типа 2 у пациентов с инфарктом миокарда значимо чаще регистрируются депрессия и высокие уровни тревожности, связанные с тяжестью течения инфаркта миокарда. Показано, что при инфаркте миокарда, ассоциированном с сахарным диабетом типа 2, высокая госпитальная реактивная тревожность, в отличие от личностной, оказывает влияние не только на годовой, но и долгосрочный прогноз. Неблагоприятная прогностическая роль депрессии при инфаркте миокарда не зависела от наличия сахарного диабета и была более значима для долгосрочного прогноза, чем для годового.

Заключение. Наличие депрессии и повышенной тревожности в госпитальном периоде инфаркта миокарда оказывает неблагоприятное влияние на ближайший, а в большей степени – отдаленный прогноз, особенно у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет типа 2, депрессия.

Importance alarming-depressively of frustrations for annual and long-term forecast at the heart attack of the myocardium depending on presence of diabetes of II type

N.Yu.Ardashova^{1,2}, N.B.Lebedeva^{1,2}, S.A.Pomeshkina², O.L.Barbarash^{1,2}

¹Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo

Summary. Alarming-depressively frustrations are independent predictors of adverse forecast at myocardium heart attack, however their role at accompanying diabetes of II types is investigated not enough.

The purpose of this research. The evaluation of clinical and forecast importance of depressive syndrome, high levels of personal and jet uneasiness at sick MI together with diabetes of II type.

Material and methods. 195 patients with myocardium heart attack, 99 persons (51%) with diabetes of II type and 96 without (49%) diabetes are included. For 5–7 days of the myocardium heart attack flow clinical evaluation and psychometric testing was conducted (Cunga's depression scales, personal and jet uneasiness of Spilberger–Khanin). After a year and 4 years ultimate points were evaluated: death rate from all reasons, repeat hospitalisation, repeated heart attacks.

Results. It is revealed that if there is diabetes of II type in patients with myocardium heart attack depression and high levels of uneasiness connected with weight of the myocardium heart attack flow are significant more often registered. It is shown that at myocardium heart attack associated with diabetes of II type, high hospital jet uneasiness, as opposed to personal uneasiness, has influence not only to annual, but also long-term forecast. Adverse forecast role of depression at myocardium heart attack does not depended from presence of diabetes and was more significant for long-term forecast, than for annual. **Conclusion.** Presence of depression and increased uneasiness in hospital period of myocardium heart attack has an adverse influence to the nearest, and to greater extent to remote forecast, particularly in patients with diabetes of II type.

Key words: myocardium heart attack, diabetes of II type, depression.

Сведения об авторах

Ардашова Наталья Юрьевна – аспирант каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА, мл. науч. сотр. лаб. реабилитации ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН. E-mail: ardashova_natali@mail.ru

Лебедева Наталья Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. последипломной подготовки врачей первичного звена ГБОУ ВПО КемГМА, ст. науч. сотр. лаб. мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН. E-mail: lebenb@mail.ru

Помешкина Светлана Александровна – канд. мед. наук, зав. лаб. реабилитации ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА, дир. ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН. E-mail: olb61@mail.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности инфаркт миокарда (ИМ), остается одной из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения [1]. Наряду с ИБС сахарный диабет (СД) типа 2 также представляет серьезную медико-социальную проблему, так как сопряжен с существованием не одного, а сразу нескольких факторов риска ИБС [2]. СД и его патогенетические компоненты, такие как гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, считаются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [2–4]. Современные научные данные свидетельствуют о том, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди больных СД достигает 50% [5]. ИМ и инсульт являются основной причиной смерти больных диабетом. Существуют исследования, показывающие, что не только клинически явный диабет, но и скрытые нарушения углеводного обмена, выявляемые лишь с помощью теста на толерантность к глюкозе, являются фактором риска развития ИБС [6]. Определены факторы, повышающие риск развития ИМ у больных СД: нарушения в системе липидов [2, 7], свертывания крови и фибринолиза [2, 8], нарушения функции тромбоцитов [9–11], изменения в эндотелии сосудов [7].

Исследования последних лет показали, что тревожно-депрессивные расстройства являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза при ИМ [12, 13]. Известно, что депрессия связана с такими традиционными прогностическими факторами, как желудочковые нарушения ритма, явления сердечной недостаточности, низкая фракция выброса левого желудочка [14]. Однако многочисленные данные о том, что депрессия при ИМ связана с неблагоприятным прогнозом независимо от тяжести заболевания, заставляют искать другие механизмы, в числе которых могут быть поведенческие особенности, вегетативный дисбаланс, активация субклинического воспаления [15–19].

Распространенность развивающихся при СД депрессий значительно превышает популяционные показатели (5–10%) и составляет в среднем 14,4–32,5%, а частота выявления генерализованного тревожного расстройства при СД колеблется до 14 до 40% [20, 21]. Сопутствующие СД тревожно-депрессивные состояния могут препятствовать длительной компенсации диабета, оказывать существенное влияние на качество жизни, социальную активность и трудоспособность больных [22], а также ухудшают качество лечения, результаты реабилитационных мероприятий и прогноз.

Цель настоящего исследования – оценить клиническую и прогностическую значимость наличия депрессивного синдрома, высоких уровней личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) у больных ИМ в сочетании с СД типа 2.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе инфарктного отделения МБУЗ Кемеровского кардиодиспансера. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в нем. В исследование были включены 195 пациентов (101 мужчина, 94 женщины) с медианой (Ме) возраста 58 (54; 65) лет, поступивших в стационар по поводу ИМ с подъемом сегмента ST и выписанных на амбулатор-

ный этап долечивания. Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливали согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов – ВНОК (2007 г.) и Европейского общества кардиологов (2007 г.). Из них с СД типа 2 было 99 (51%) пациентов, без СД – 96 (49%). Диагноз СД типа 2 устанавливался в соответствии с критериями современной классификации СД (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2002) и методическими рекомендациями Федеральной программы «Сахарный диабет» (2002 г.) на основании жалоб больного, сбора анамнеза, осмотра и заключения эндокринолога, лабораторных методов исследования.

Оценивались данные анамнеза (наличие и продолжительность стенокардии, ранее перенесенные ИМ). Проанализирован класс тяжести течения ИМ по классификациям Killip (1967 г.), а также Л.Ф.Николаевой и Д.М.Аронова (1988 г.); табл. 1.

На 3–5-е сутки от развития ИМ проводилось психометрическое тестирование. Оценивались уровни ЛТ и РТ по соответствующим шкалам Спилберга в модификации Ханина. Наличие и выраженность депрессивного расстройства оценивались по шкале оценки депрессии Цунга: 70 и более баллов – признак депрессии, 60–69 – умеренной депрессии, 50–59 – легкой депрессии, менее 45 – без признаков депрессии. Сроки проведения обследования – 5–7-е сутки ИМ.

Оценивая качество сахароснижающей терапии, получаемой пациентами до развития острого коронарного синдрома, можно сделать вывод о том, что лечение СД не было адекватным. Полученные значения уровня HbA_{1c} [8,3% (6,9; 9,1) на 5–7-е сутки от развития ИМ] позволяют утверждать об отсутствии компенсации диабета у пациентов в течение нескольких недель до момента развития ИМ. Медикаментозная терапия, получаемая пациентами в стационаре, соответствовала действующим рекомендациям ВНОК (2007 г.): антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота) и статины были назначены в 100% случаев, β-адреноблокаторы – 192 (97%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 188 (95%) пациентам. При анализе медикаментозной терапии на амбулаторном этапе (через 1 год и 4 года) обнаружено несоответствие назначений относительно рекомендованных ВНОК в сравнении со стационарным этапом лечения, более выраженное к 4-му году наблюдения – антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота) назначена 81 (63%) пациенту, статины – 88 (69%), β-адреноблокаторы – 74 (58%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 68 (53%).

В зависимости от уровня тревожности и депрессии пациенты с СД и без него делились на подгруппы: с низкой и повышенной ЛТ и РТ, с депрессией и без нее.

В течение 4 лет оценивались смертность от всех причин, количество повторных госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии и ИМ. Отсутствие указанных конечных точек расценивалось как благоприятный прогноз. Сравнивалась выживаемость пациентов в течение 1-го года и после 4 лет наблюдения.

Для проведения статистического анализа использовано компьютерное программное обеспечение Statistica 6.0. Для анализа полученных данных применялись стандартные параметры описательной статистики при распределении, отличном от нормального. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМ в зависимости от наличия СД типа 2			
Признаки	Пациенты с СД, n=99 (51%)	Пациенты без СД, n=96 (49%)	p
Класс I по Killip	76 (77%)	80 (83%)	0,3**
Класс II по Killip	23 (23%)	20 (17%)	0,3**
ФВ, %	51 (44:54)	51 (48:58)	0,35*
Задний ИМ	55 (56%)	53 (55%)	0,9**
Стенокардия в анамнезе	61 (62%)	56 (58%)	0,6**
ИМ в анамнезе	44 (44%)	16 (17%)	0,000**
Класс тяжести*** ИМ			
II	31 (31%)	29 (30%)	0,9**
III	43 (43%)	43 (45%)	0,8**
IV	24 (24%)	19 (20%)	0,4**

*Критерий Манна–Уитни, ** χ^2 , ***по классификации Л.Ф.Николаевой, Д.М.Аронова (1988 г.).

Таблица 2. Анамнестические факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИМ, ассоциированным с нарушением углеводного обмена в зависимости от уровней ЛТ, РТ по шкале Спилберга–Ханина и уровня депрессии по шкале Цунга					
Признак, n=195	1	2	3	4	p#
	СД + низкая ЛТ, n=44 (44%)	СД + высокая ЛТ, n=55 (56%)	без СД + низкая ЛТ, n=59 (61%)	без СД + высокая ЛТ, n=37 (39%)	
Мужчины	22 (50%)	29 (53%)	31 (53%)	19 (51%)	1, 2=0,8** 3, 4=0,9** 1, 3=0,8** 2, 4=0,9**
Возраст, лет	64 (57;71)	63 (54;69)	57 (52;60)	56 (53;61)	1, 2=0,8* 3, 4=0,9* 1, 3=0,03* 2, 4=0,09*
СД, лет	5 (3;20)	5 (3;10)	–	–	1, 2=0,7*
	СД + низкая РТ, n=19 (19%)	СД + высокая РТ, n=80 (81%)	без СД + низкая РТ, n=9 (9%)	без СД + высокая РТ, n=87 (91%)	p#
	СД + без депрессии, n=64 (65%)	СД + легкая депрессия, n=35 (35%)	без СД + без депрессии, n=80 (83%)	без СД + легкая депрессия, n=16 (17%)	
Мужчины	5 (28%)	54 (67%)	3 (33%)	47 (54%)	1, 2=0,04*** 3, 4=0,2** 1, 3=0,04*** 2, 4=0,07**
Возраст, лет	60 (56;69)	67 (59;69)	56 (53;61)	58 (44;65)	1, 2=0,07* 3, 4=0,9* 1, 3=0,2* 2, 4=0,1*
СД, лет	7 (2;14)	4 (1;15)	–	–	1, 2=0,8*
Мужчины	38 (59%)	12 (33%)	40 (50%)	8 (50%)	1, 2=0,01* 3, 4=0,7* 1, 3=0,2** 2, 4=0,1*
Возраст, лет	63 (54;68)	64 (59;69)	56 (53;60)	55 (49;65)	1, 2=0,6**** 3, 4=0,8*** 1, 3=1,0*** 2, 4=1,0***
СД, лет	4 (1;8)	11 (3;15)	–	–	1, 2=0,2****

* χ^2 , **критерий Фишера, *** χ^2 с поправкой Йетса, ****критерий Манна–Уитни, #p – различия между подгруппами.

Для описания центральных тенденций и дисперсий рассчитывали медианы и интерквартильный размах (Ме, 25 и 75-й процентиля).

Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, а также критерия χ^2 с поправкой Йетса. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Группы пациентов с СД и без него были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим характеристикам, а также по тяжести индексного ИМ, однако у пациентов с СД ИМ в анамнезе встречался чаще (см. табл. 1).

Следует отметить, что независимо от наличия СД высокие уровни ЛТ одинаково часто встречались и у мужчин, и у женщин, тогда как высокая РТ значимо чаще регистрировалась у мужчин с СД, а депрессия – у женщин с СД. Кроме того, депрессия чаще развивалась при наличии СД, а длительность существования СД при наличии депрессии была значимо больше (табл. 2).

При анализе частоты выявления тревожно-депрессивного синдрома при ИМ в зависимости от наличия СД констатирована более частая встречаемость высокого уровня ЛТ в группе больных СД, чем в группе без СД (56 и 39% соответственно, $p < 0,05$). Частота высокого уровня РТ в обеих группах значимо не различалась (81 и 85% соответственно, $p > 0,05$). Вместе с

Рис. 1. Средние баллы ЛТ, РТ и депрессии у больных с ИМ в зависимости от наличия СД.

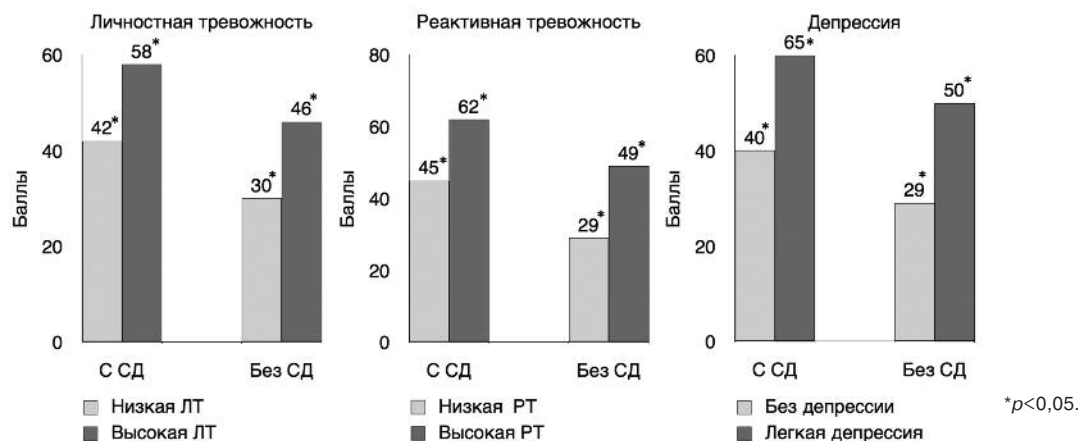
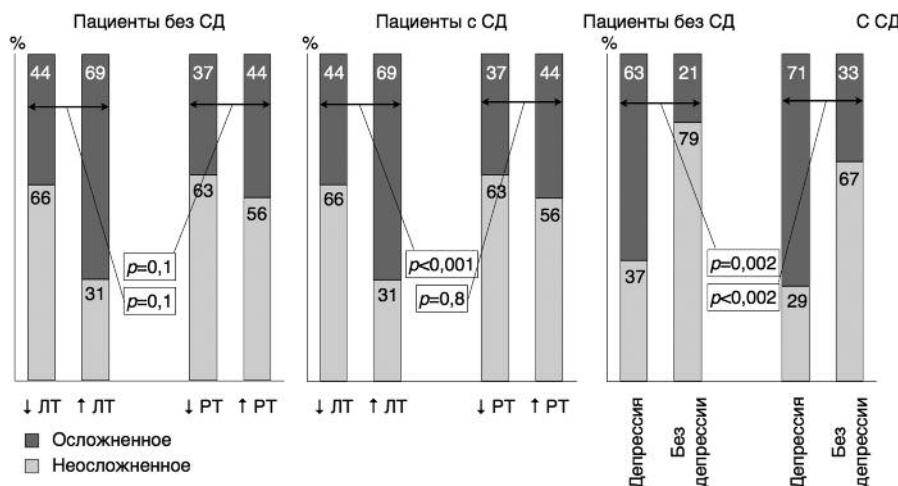


Рис. 2. Течение подострого периода ИМ в зависимости от наличия СД, уровней ЛТ, РТ и депрессивного синдрома (%).



тем средние баллы ЛТ и РТ у пациентов с СД были достоверно выше (рис. 1).

В обеих группах повышенные баллы депрессии по шкале Цунга регистрировались у 1/2 обследованных больных. Однако при СД признаки депрессии развивались достоверно чаще [у 34 (35%) пациентов] по сравнению с пациентами без СД [у 16 (17%) пациентов], и средний балл депрессии был выше по сравнению с пациентами без СД (см. рис. 1). Полученные результаты соответствуют данным литературы [22, 23], согласно которым у больных СД чаще, чем в общей популяции, выявляются повышенная тревожность, склонность к депрессии и обилие невротических симптомов, кроме того, наличие депрессии коррелирует с тяжестью гипер- и гипогликемических состояний.

Вместе с тем высокие уровни тревожности в подостром периоде ИМ чаще регистрировались у пациентов со стенокардией и перенесенными ИМ в анамнезе по сравнению с пациентами без предшествующей клиники ИБС независимо от наличия СД. Так, подгруппа больных СД и высоким уровнем ЛТ по сравнению с пациентами с низким уровнем ЛТ характеризовалась более частым наличием в анамнезе стенокардии [у 32 (73%) человек против 29 (53%) соответственно, $p=0,04$], а также ИМ [у 29 (66%) человек против 15 (27%) соответственно, $p=0,0001$].

Подгруппа больных СД и с высоким уровнем РТ по сравнению с подгруппой больных СД и с низким

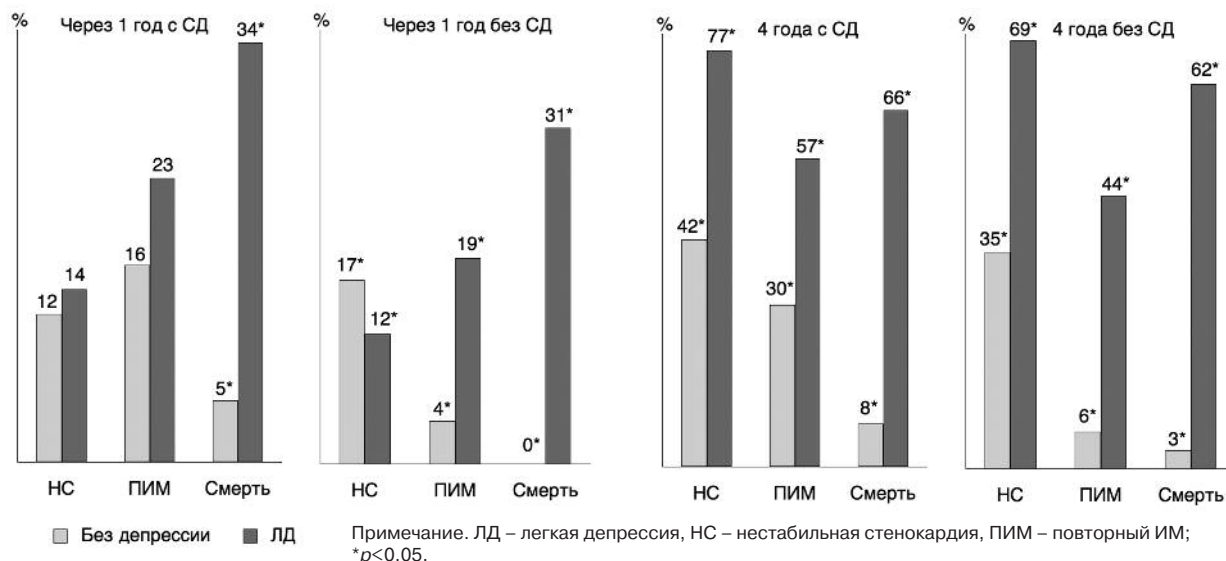
уровнем РТ также характеризовалась более частыми ИМ в анамнезе [у 16 (86%) человек против 32 (40%) соответственно, $p=0,001$].

В подгруппе больных без СД и с высоким уровнем ЛТ по сравнению с пациентами с низким уровнем ЛТ чаще встречался повторный ИМ в анамнезе [у 14 (24%) человек против 2 (5%) соответственно, $p=0,02$].

Повышение баллов от 45 и более по шкале депрессии Цунга также значимо чаще выявлялось у пациентов со стенокардией в анамнезе независимо от наличия СД [у 17 (85%) пациентов с СД и у 16 (67%) без СД с предшествующей индексному ИМ стенокардией, $p=0,05$, по сравнению с пациентами без стенокардии в анамнезе]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что хроническое течение ИБС, особенно при наличии выраженных клинических проявлений, сопровождается развитием тревожно-депрессивных расстройств независимо от наличия сопутствующей патологии, в том числе СД. С другой стороны, не только выраженная депрессия, но и ее симптомы могут служить фактором риска развития и прогрессирования ИБС [12, 15].

Известно, что наличие депрессии и тревоги утяжеляет госпитальное течение ИМ [1]. Настоящее исследование показало большую клиническую значимость повышенных уровней ЛТ, РТ и депрессии у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД (рис. 2).

Рис. 3. Частота развития конечных точек через 1 год и 4 года после острого ИМ в зависимости от наличия госпитальной депрессии и СД (%).



Так, у пациентов с СД и высоким уровнем РТ чаще выявлялась более тяжелая сердечная недостаточность – 8 (42%) пациентов против 6 (8%) с низким уровнем РТ, $p=0,0001$, нестабильная стенокардия возникла только при высоком уровне РТ – у 22 (28%) пациентов, $p=0,005$. Среди пациентов без СД различий не получено.

В подгруппах больных СД и с высоким уровнем ЛТ и РТ по сравнению с подгруппами больных СД и с низким уровнем ЛТ и РТ III–IV класс тяжести ИМ преобладал над II [у 40 (73%) человек против 22 (50%) соответственно, $p=0,02$ для ЛТ и у 60 (76%) против 8 (42%) соответственно, $p=0,01$ для РТ]. В подгруппах пациентов без СД связи уровня тревожности с тяжестью ИМ не наблюдалось. Состояния патологической тревоги при СД, ассоциированном с ИМ, мало изучены не только отечественными, но и зарубежными авторами, однако очевидно, что связь уровня тревожности с течением ИМ реализуется по-разному в зависимости от наличия СД. Так, известно, что повышенная тревожность чаще встречается у пациентов с СД и ее уровень может влиять на тяжесть развивающегося ИМ [22].

Пациенты с депрессией и СД также отличались более тяжелым течением госпитального периода: III класс тяжести ИМ по классификации Л.Ф.Николаевой и Д.М.Аронова (1988 г.) регистрировался у 16 (80%) человек, а без СД – 12 (50%) пациентов, $p=0,04$; IV класс тяжести в группе пациентов с СД регистрировался у 4 (20%) человек, а в группе без СД таких случаев не было, $p=0,04$.

Таким образом, как и тревога, депрессивные расстройства у пациентов с ИМ более выражены при наличии СД и могут служить дополнительным фактором, утяжеляющим течение госпитального периода данной категории больных.

При анализе течения постинфарктного периода как годовой, так и долгосрочный благоприятный прогноз чаще встречались в группе больных без СД, что подтверждает известный факт о более тяжелом течении ИБС при нарушении углеводного обмена [2–5]. Так, через год благоприятное течение постинфарктного периода отмечено у 72 (75%) пациентов при отсутствии СД против 61 (61%) пациента с СД, $p=0,044$, а через 4 года – у 60 (61%) пациентов против 44 (46%) соответственно, $p=0,02$. Кроме того, для па-

циентов с СД уже в течение 1-го года наблюдения определялось неблагоприятное влияние высокого уровня госпитальной ЛТ на прогноз. Так, в группе больных с СД и повышенной ЛТ в подостром периоде ИМ в течение года регистрировалась более высокая смертность – 14 (25%) пациентов против 4 (9%) с низким уровнем госпитальной ЛТ, $p=0,03$, а также прогрессирующая стенокардия – у 15 (27%) пациентов против 3 (7%) соответственно, $p=0,08$. В группе пациентов без СД с низкой и высокой ЛТ повторные ИМ были у 4 (7%) и 3 (8%) человек соответственно; нестабильной стенокардии – у 8 (12%) и 5 (8%) человек соответственно; общая смертность – у 6 (10%) и 2 (5%) человек соответственно; различия в группах недостоверны.

При сравнении 4-летнего прогноза в подгруппах с низким уровнем ЛТ у пациентов как без СД, так и при его наличии встречаемость конечных точек не различалась – смертность в подгруппе больных СД и с низкой ЛТ составила 16%, а в подгруппе больных без СД и также низкой ЛТ – 15%, повторные ИМ – 15 и 23%, прогрессирующая стенокардия – 34 и 32% соответственно.

При сравнении пациентов с высоким уровнем РТ в подостром периоде ИМ в зависимости от наличия СД через год оказалось, что в группе с СД повторный ИМ развился у 17 (21%) человек против 6 (7%) без СД, $p=0,007$; смертельный исход – у 13 (16%) человек против 5 (6%) без СД, $p=0,05$; прогрессирующая стенокардия регистрировалась с одинаковой частотой в обеих группах – у 65 (19%) пациентов с СД против 68 (22%) без СД, $p=0,6$. К концу 4-го года наблюдения эта тенденция сохранялась: в группе пациентов с СД и высоким уровнем РТ по сравнению с пациентами с СД и низким уровнем РТ наблюдалась более высокая смертность – 30 (38%) и 3 (10%) соответственно, $p=0,02$; более частое развитие повторных ИМ – 42 (53%) и 4 (23%) соответственно, $p=0,01$; прогрессирующей стенокардии – 46 (57%) и 5 (26%) соответственно, $p=0,03$. У пациентов без СД неблагоприятного влияния РТ на прогноз к концу 4 лет наблюдения не отмечено – смертность соответствовала 12 (14%) случаям и 1 (11%), $p=0,3$; повторные ИМ – 11 (13%) и 1 (11%), $p=0,7$; прогрессирующая стенокардия – 39 (45%) и 2 (22%), $p=0,2$, в подгруппах с высоким и

низким уровнем РТ соответственно. Таким образом, высокая госпитальная РТ, в отличие от ЛТ, оказывает влияние не только на годовой, но и долгосрочный прогноз, однако связь повышенных уровней тревожности, как ЛТ, так и РТ, реализуется только при наличии СД.

Прогностическую роль тревожных расстройств при ИБС связывают с учащением случаев внезапной смерти и желудочковых нарушений ритма вследствие развивающейся гиперсимпатикотонии [12]. Полученные в настоящем исследовании данные о большей прогностической значимости повышенной тревожности при ИМ, ассоциированном с СД, могут объясняться более выраженным вегетативным дисбалансом на фоне нарушений углеводного обмена [4].

То, что депрессия является независимым предиктором неблагоприятных исходов при ИБС и ее острых формах, в настоящее время сомнений не вызывает [12, 17, 18]. По результатам данного исследования также при наличии госпитальной депрессии больные с ИМ как с СД, так и без него, чаще умирали в течение 1 года. Кроме того, у таких пациентов чаще встречались ишемические события. По полученным в настоящем исследовании данным, госпитальная депрессия при ИМ независимо от наличия СД оказывает более выраженное влияние на долгосрочный прогноз, нежели на годовой. Так, у пациентов с госпитальной депрессией через 4 года значительно чаще, чем через 1 год, встречались анализируемые конечные точки, такие как нестабильная стенокардия, ИМ, смерть, независимо от наличия СД (рис. 3).

Закономерным итогом явилась констатация в подгруппе больных с СД без депрессии по сравнению с пациентами с СД и признаками депрессии более благоприятного как годового прогноза (67 и 29% соответственно, $p < 0,001$), так и долгосрочного (59 и 23% соответственно, $p < 0,001$). Следует отметить, что в течение 1-го года смертельные исходы зафиксированы среди больных без СД только среди пациентов с признаками депрессии (см. рис. 3). В течение 4 лет смертельные исходы также значимо чаще регистрировались у больных с депрессией, при этом они развивались с одинаковой частотой вне зависимости от СД – у 23 (66%) человек при СД и 10 (62%) без СД, $p = 0,9$. Следовательно, влияние госпитальной депрессии на долгосрочный прогноз ИМ оказалось даже более значимым, чем наличие нарушений углеводного обмена, а неблагоприятное влияние СД на частоту развития смертельных исходов у пациентов после перенесенного ИМ в большей степени реализуется при наличии депрессивного синдрома.

Таким образом, тревожно-депрессивные расстройства в подостром периоде ИМ являются значимым фактором, не только связанным с предшествующим анамнезом, тяжестью стационарного периода заболевания, но, что особенно важно, оказывающим влияние на течение постинфарктного периода, в том числе и отдаленного. Наличие сопутствующего СД не только само по себеотяжает клинику и прогноз ИМ, но и опосредованно, в связи с большей выраженностью тревоги и депрессии при наличии нарушений углеводного обмена. У пациентов с СД тревога и депрессия в большей степени связаны с тяжестью заболевания, а повышенная тревожность – с годовым и долгосрочным прогнозом по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена. Более тесные связи ИМ с тревожно-депрессивными расстройствами при наличии СД могут объясняться более выра-

женной вегетативной дисфункцией, большей напряженностью процессов субклинического воспаления на фоне сочетанной патологии, что должно являться темой будущих исследований.

Вывод

Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с Q-образующим ИМ более выражены при наличии СД типа 2 и служат дополнительным фактором, утяжеляющим течение госпитального периода данной категории больных. Наличие депрессии и повышенной тревожности в госпитальном периоде ИМ оказывает неблагоприятное влияние (более значимое у пациентов с СД) на ближайший, а в большей степени на отдаленный прогноз.

Литература

1. Иоселиани Д.Г., Сельцовский А.П. Раннее поэтапное восстановление нарушенного кровоснабжения сердца и улучшение ближайшего и средне-отдаленного прогноза у больных острым инфарктом миокарда (клинико-патофизиологические и фармакологические аспекты). М., 2009.
2. Кисляк О.А., Мышляева Т.О., Малышева Н.В. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет. 2008; 1: 45–9.
3. Betteridge DJ. Epidemiology of the cardiac complications of type II diabetes Mellitus. Medicographia 2001; 23: 95–9.
4. Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции. Качество жизни. Медицина. 2003; 1: 16–22.
5. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Лечение ИБС у больных сахарным диабетом 2 типа. Рос. мед. журн. 2003; 9: 1–9.
6. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. BMJ 1983; 287: 867–70.
7. Steiner G. Risk factors for macrovascular disease in type II diabetes. Classic lipid abnormalities. Diabetes Care 1999; 22: 6–9.
8. Mukamal KJ, Nesto RW, Coben MC et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. Diabetes Care 2001; 24 (8): 1422–7.
9. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al. Platelet function profiles in patients with type II diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. Diabetes 2005; 54: 2430–5.
10. Keating FK, Whitaker DA, Kabbani SS et al. Relation of augmented platelet reactivity to the magnitude of distribution of atherosclerosis. Am J Cardiol 2004; 94: 725–8.
11. Sobel BE, Taatjes DJ, Schneider DJ. Intramural plasminogen activator inhibitor type-1 and coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1979–89.
12. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 3: 41–51.
13. Погосова Г.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению. Кардиология. 2004; 1: 88–92.
14. Jaarsma T.H. Problems of cardiac patients in early recovery. J Advanced Nursing 1995; 21: 21–7.
15. Буряковская Л.И., Полякова Е.О., Зорин А.В. и др. Активация тромбоцитов и маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца с депрессией. Терапевт. архив. 2006; 10: 9–14.
16. Калинина А.М., Чазова Л.В. Прогностическая значимость поведенческих привычек (курения, алкоголя, двигательной активности) в популяции. Терапевт. архив. 1991; 1: 20–4.
17. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC. Vascular depression hypothesis. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 915–22.
18. Bruce EC. Depression, alterations in platelet function and ischemic heart disease. Psychosom Med 2005; 67 (Suppl. 1): 34–6.

19. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men. The prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation* 2005; 111: 2299–305.

20. Антонова К.В. Психические расстройства в клинике эндокринных заболеваний. *Рус. мед. журн.* 2006; 14 (26): 1889–94.

21. De Groot M, Jacobson AM, Samson JA, Welch G. Glycemic control and major depression in patients with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *J Psychosom Res* 1999; 46: 425–35.

22. Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE et al. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *J Psychosom Res* 2002; 53: 1053–60.

23. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS et al. Predicting response to cognitive behavior therapy of depression in type 2 diabetes. *Gen Hospital Psychiatry* 1998; 20: 302–6.

24. Turkington RW. Depression masquerading as diabetic neuropathy. *JAMA* 1980; 243 (11): 1147–50.

Эффективность применения глюкозаминилмурамилдипептида и лактулозы в комплексной терапии ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста

А.В.Ежов¹, М.И.Макарова², Е.В.Обухова¹

¹ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России;

²БУЗ Городская клиническая больница №9, Ижевск

Резюме. Проанализирована эффективность применения иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида – ГМДП (ликопида) и пребиотика лактулозы в комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) у 160 больных пожилого возраста со стабильным течением стенокардии II и III функционального класса (NYHA, 2002), рандомизированных на 4 группы в зависимости от схем терапии. Больные 1-й группы получали стандартную терапию ИБС. Специальные схемы терапии помимо стандартного лечения включали либо лактулозу по 10 мл 1 раз в сутки, либо ГМДП по 1 мг 1 раз в сутки, или комбинацию лактулозы с ГМДП в тех же дозах. В работе использованы клинко-инструментальные (эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой), лабораторно-биохимические методы исследования, в том числе анализ кала на дисбиоз. Эффективность лечения определялась через 2 нед после лечения в группах в целом и при делении их на больных с относительно низким (<3,5) и высоким (>3,5) коэффициентом атерогенности (КА). Применение лактулозы и ГМДП в комплексной терапии ИБС у пожилых сопровождалось более выраженными клиническими эффектами по сравнению со стандартной терапией, особенно у больных с исходным значением КА<3,5. Полученные показатели связаны с воздействием данных препаратов на такие важные патогенетические звенья атеросклероза, как иммунное воспаление и микробиоценоз толстого кишечника, ассоциированные с нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, лактулоза, ГМДП, микробиоценоз толстого кишечника, коэффициент атерогенности.

Efficiency of application glucosaminilmuramildipeptides and lactuloses in complex therapy of an ischemic heart disease at patients of advanced age

А.В.Ежов¹, М.И.Макарова², Е.В.Обухова¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

²City Clinical Hospital Nine, Izhevsk

Summary. Efficiency of application immunodulator glucosaminilmuramildipeptides – GMDP (licopid) and prebiotic lactuloses in complex therapy of an ischemic heart disease at 160 sick advanced ages with a stable current of an angina pectoris II and III functional class, randomized on 4 groups depending on therapy schemes is analyzed. Sick 1 groups received standard therapy of an ischemic heart disease. Special schemes of therapy besides standard treatment switched on or a lactulose on 10 ml. 1 time a day; or GMDP on 1 mg. 1 time a day; or a combination of a lactulose with GMDP in the same doses. In job are used clinico-tool (an echocardiography, the test with 6-minute walking), laboratory-biochemical methods of research, including the feces analysis on disbiosis. Efficiency of treatment was defined in 2 weeks after treatment in groups as a whole and at their division into patients with rather low (<3,5) and high (>3,5) coefficient of atherogenesis (KA). Application of a lactulose and GMDP in complex therapy of an ischemic heart disease at the elderly was accompanied by more expressed clinical effects in comparison with standard therapy, especially at patients with reference value KA<3,5. The obtained data is bound to influence of the given preparations on such important pathogenetic links of an atherosclerosis, as an immune inflammation and a microbiocenosis of a thick intestine, association with disturbances of a lipid exchange.

Key words: coronary heart disease, advanced age, lactulose, GMDP, stout intestines microbiocenosis of thick intestine, coefficient of atherogenesis.

Сведения об авторах

Ежов Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО ИГМА

Макарова Марина Ивановна – зав. терапевтическим отд-нием №2 БУЗ ГКБ №9 г. Ижевска

Обухова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО ИГМА

На протяжении последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [1–3]. Используемые для лечения атеросклероза и ИБС немедикаментозные мероприятия и традиционные лекарственные препараты недостаточно эффективны, что требует поиска новых методов лечения пациентов [4]. Связь сердечно-сосудистой патологии с хроническим системным воспалительным процессом и развитием аутоиммунных реакций [5, 6], особенно у лиц пожилого возраста, предопределила развитие нового направления в терапии атеросклероза и ИБС с использованием лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Если рассматривать воспаление как этиологический и патогенетический фактор ИБС у больных пожилого возраста, то, казалось бы, нет оснований применять иммуностимулирующие препараты в его терапии. Однако воспаление у лиц старше 60 лет может быть проявлением иммунной недостаточности, которая, в свою очередь, поддерживает хроническое воспаление и способствует нарушению микробиоценоза толстого кишечника (МБТК), влияющего на обмен липопротеинов [7, 8] и потенцирование клинической манифестации иммунозависимых синдромов [9, 10]. Обоснованность применения иммуномодулирующей терапии для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время обсуждается с точки зрения активации регулирующих Т-лимфоцитов, играющих защитную роль в возникновении аутоиммунных реакций при атеросклерозе [11–13]. В связи с этим становится патогенетически обоснованным использование иммуномодуляторов и лекарственных средств, улучшающих МБТК, в комплексной терапии ИБС у пожилых. Целью исследования явилась оценка эффективности применения иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП; Ликопида) и пребиотика лактулозы в комплексной терапии ИБС у больных пожилого возраста.

Материал и методы

Исследование выполнено на клинической базе кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО ИГМА в терапевтическом геронтологическом отделении №2 БУЗ ГКБ №9 г. Ижевска.

Исходя из распространенности ИБС у лиц старше 60 лет в популяции г. Ижевска, проведен теоретический расчет объема выборки (метод случайного и типологического отбора) при 90% вероятности по формуле Л.Закса (1976 г.). В исследование не включались пациенты, перенесшие в течение предыдущих 6 мес острую сосудистую катастрофу, лица с нестабильной стенокардией, больные с активными формами гепатита и получавшие терапию статинами и другими гиполипидемическими лекарственными препаратами в течение 6 мес перед госпитализацией.

160 больных с ИБС старше 60 лет со стабильным течением стенокардии II и III функционального класса (ФК; NYHA, 2002) были разделены на 4 группы в зависимости от схем терапии, сопоставимых по основным клинико-анамнестическим показателям. 1-я группа (ТАТ) – стандартная терапия ИБС; 2-я (Л) – стандартная терапия + лактулоза по 10 мл 1 раз в сутки в течение 14 дней; 3-я (ГМДП) – стандартная терапия + ГМДП по 1 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней; 4-я (Л+ГМДП) – стандартная терапия + комбинация лактулозы с ГМДП в тех же дозах. Стандартная терапия стабильной стенокардии (СС) включала в себя β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, дезагреганты, нитраты в адекватно подобранных дозах. При необходимости назначалась терапия сопутствующей артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

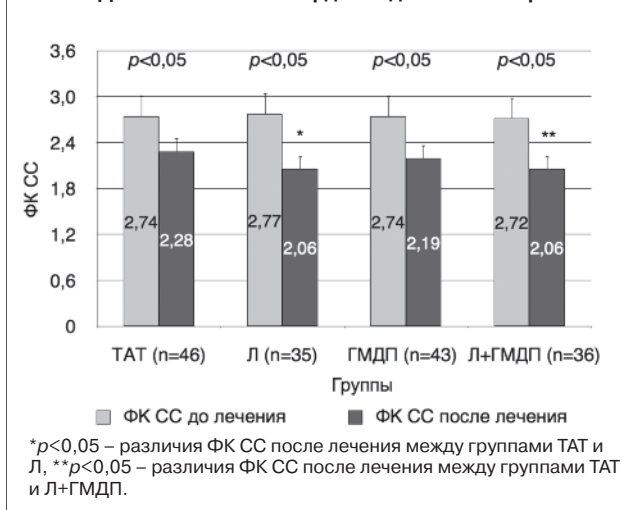
Клинические, лабораторные и инструментальные исследования проводились согласно рекомендациям «Диагностика и лечение стабильной стенокардии», разработанным комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [14]. В динамике (до назначения специальных схем терапии и через 2 нед после лечения) оценивались показатели иммунновоспалительной реакции, липидный профиль, билирубин крови, анализы кала на дисбиоз. Эффективность лечения определялась в группах в целом и при делении их на больных с относительно низким (менее 3,5) и высоким (более 3,5) коэффициентом атерогенности (КА).

Для объективизации ФК ХСН проводили тест с 6-минутной ходьбой, соответствующей субмаксимальной нагрузке. Коэффициент атерогенности определяли по формуле А.Н.Климова (1984 г.): $КА = ОХС - ХС \text{ ЛПВП} / ХС \text{ ЛПВП}$, где ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности. Исследование кала на дисбиоз проводилось на основе Приказа №231 от 09.06.2003 об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета целевых программ Microsoft Excel 2003 с определением М – средней арифметической величины в группе, m – ошибки средней арифметической величины, σ – среднего квадратического отклонения. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). При сравнении показателей в нескольких не равных по объему группах применялся критерий Ньюмена–Кейлса. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст пациентов с ИБС составил $68,3 \pm 6,3$ года, анамнез заболевания – от $10,56 \pm 7,64$ до $13,67 \pm 7,55$ года. Во всех группах сравнения преобладали женщины (76%). Большинство больных имели III ФК СС (65,0%). Течение ИБС сопровождалось артериальной гипертензией с повышением артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. у всех пациен-

Рис. 1. Динамика ФК стенокардии под влиянием терапии.



тов. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлена у 67,5% больных. Все обследованные пациенты по данным эхокардиографии имели атеросклероз аорты.

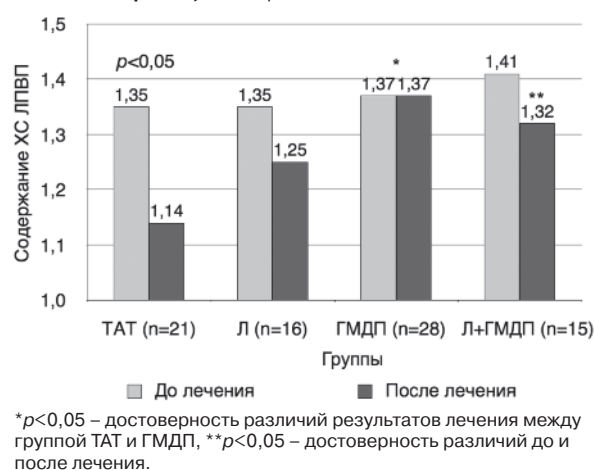
Сравнительный анализ применения разных схем терапии выявил улучшение ФК СС у обследованных больных во всех группах лечения. Наиболее рельефные изменения ФК СС произошли в группах с применением лактулозы и ее комбинации с ГМДП. Число больных со II ФК СС увеличилось в группе лечения с лактулозой (с 10 до 33 человек; $p < 0,05$) и в группе ее комбинации с ГМДП (с 12 до 34 человек; $p < 0,01$). Значения ФК СС у больных после проведенного курса лечения в этих группах достоверно ($p < 0,05$) отличались от ФК СС в группе традиционного лечения (рис. 1).

Положительные сдвиги ФК СС на фоне проводимой терапии сопровождалось значимым увеличением дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой у больных, получавших в комплексной терапии ИБС лактулозу, с 255,7 до 302,2 м ($p < 0,05$) или ГМДП – с 281,4 до 335,1 м ($p < 0,05$) и уменьшением числа пациентов с III ФК ХСН после лечения с 22 до 13 ($p < 0,01$) в группе ГМДП.

Сравнительный анализ эффективности лечения СС по основным клиническим показателям в исследуемых группах в зависимости от величины КА выявил наиболее значимые положительные сдвиги клинических показателей у пациентов с относительно низким КА по сравнению с пациентами с высоким КА при применении традиционной терапии ИБС, комплексной терапии с лактулозой или ГМДП, особенно ярко проявившиеся в группе лечения ГМДП (см. таблицу).

Анализ лабораторных показателей на фоне проводимой терапии в группах сравнения в зависимости

Рис. 2. Динамика уровня ХС ЛПВП в группах сравнения под влиянием терапии, ммоль/л.



от КА также выявил более значимые изменения у больных с относительно низким КА по сравнению с больными с высоким КА.

Достоверные изменения иммуновоспалительных показателей зафиксированы у больных с относительно низким КА при применении стандартной терапии в виде более высокого содержания моноцитов в периферической крови после лечения ($0,75 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с группами больных с относительно низким КА, получавших в комплексной терапии ИБС либо лактулозу ($0,45 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$), либо ГМДП ($0,44 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$), или их комбинацию ($0,46 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$); $p < 0,05$. Также использование традиционной терапии у больных с относительно низким КА сопровождалось тенденцией к увеличению содержания фибриногена, моноцитов и С-реактивного белка. У больных с относительно низким КА при применении ГМДП выявлен более низкий уровень С-реактивного белка после лечения по сравнению с пациентами, лечившимися традиционно ($12,00 \pm 0,00$ мг/л и $30,00 \pm 12,00$ мг/л; $p < 0,05$). Использование в комплексной терапии ИБС комбинации лактулозы с ГМДП в группе в целом сопровождалось снижением содержания моноцитов крови с $8,38 \pm 2,69$ до $6,97 \pm 2,65\%$ ($p < 0,05$) и более низким их абсолютным содержанием после лечения по сравнению с традиционной терапией ($0,46 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ и $0,75 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p < 0,05$).

Липидный спектр крови достоверно изменился при применении в комплексной терапии ИБС ГМДП в виде снижения содержания триглицеридов крови с $2,22 \pm 1,47$ до $1,89 \pm 1,21$ ммоль/л ($p < 0,05$). Стандартная терапия ИБС привела к повышению уровня КА с

Клиническая эффективность примененных схем терапии у больных с ИБС, СС в группах сравнения в зависимости от КА					
Клинические проявления стенокардии		Группы			
		ТАТ	Л	ГМДП	Л+ГМДП
КА < 3,5	Синдром стенокардии (качественная характеристика)	+	–	+	–
	СТФН	+	+	+	+
	ФК СС	+	+	+	+
	Тест с 6-минутной ходьбой	–	+	+	–
КА ≥ 3,5	Синдром стенокардии (качественная характеристика)	–	–	–	–
	СТФН	–	+	–	+
	ФК СС	–	+	–	+
	Тест с 6-минутной ходьбой	–	–	–	–

Примечание. «+» – достоверные положительные изменения на фоне лечения, «–» – отсутствие положительных изменений на фоне лечения, СТФН – субъективная толерантность к физической нагрузке.

3,24±1,16 до 4,06±1,23 ($p<0,05$) преимущественно за счет уменьшения содержания уровня ЛПВП (в пределах референтных значений) с 1,25±0,29 до 1,13±0,27 ммоль/л ($p<0,05$); рис. 2.

Специальные схемы терапии не сопровождались уменьшением данного показателя. Причем уровень ХС ЛПВП в группе лечения ГМДП (1,37±0,40 ммоль/л) оказался выше по сравнению с группой традиционного лечения (1,14±0,2 ммоль/л; $p<0,05$). Содержание ОХС и ХС липопротеидов низкой плотности во всех исследуемых группах не изменилось.

Благоприятное влияние применения ГМДП на состояние МБТК заключалось в уменьшении степени дисбиоза толстого кишечника с 1,59±0,50 до 1,12±0,86 ($p<0,01$) за счет пациентов с относительно низким КА и увеличении числа больных с нормальным содержанием лактобактерий с 27,3 до 72,8% ($p<0,05$). Использование лактулозы в комплексной терапии ИБС привело к уменьшению степени дисбиоза толстого кишечника с 1,73±0,52 до 1,19±0,79 ($p<0,01$), наиболее выраженному у больных с КА<3,5, снижению уровня общего билирубина с 11,15±4,97 до 8,15±1,47 ммоль/л ($p<0,01$).

Клиническая эффективность применения комбинации лактулозы с ГМДП в комплексной терапии ИБС была более значимой в сравнении с традиционным лечением ИБС, несмотря на минимальное количество выявленных нами лабораторных эффектов, заключающихся в уменьшении уровня моноцитов, что указывает на необходимость продления сроков наблюдения в данной группе пациентов.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о потенциальных возможностях применения лактулозы и ГМДП в комплексной терапии ИБС со стабильным течением стенокардии в пожилом возрасте. Более выраженные клинические эффекты применения данных препаратов мы связываем с их влиянием на такие важные взаимосвязанные звенья патогенеза атеросклероза, как иммунное воспаление, нарушение МБТК и развитие дислипидемии.

Если стандартная терапия ИБС у больных с относительно низким КА способствует усилению компенсаторных иммунновоспалительных реакций, не выходящих за пределы референтных значений, то применение ГМДП, стимулируя неспецифический иммунный ответ, уменьшает активность хронического воспаления (снижение С-реактивного белка), характерного для атеросклероза. Последнее приводит к улучшению состояния МБТК и липидного состава крови (снижение ХС ЛПВП, уменьшение степени дисбиоза). Отмечено положительное влияние ГМДП на содержание лактобактерий (повышение их количества до нормальных значений), что, возможно, ассоциировано со стимуляцией лактобациллами Т-клеточного звена иммунитета вследствие усиления продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и индукции синтеза интерферона γ и ИЛ-4 лимфоцитами [15].

Положительные клинические эффекты лактулозы в комплексной терапии ИБС у пожилых мы связываем с ее непосредственным действием на состояние микрофлоры толстого кишечника и влиянием на клеточный и гуморальный иммунитет [16]. Использование лактулозы привело к более значимому уменьшению степени дисбиоза толстого кишечника по сравнению с другими группами лечения, особенно у пациентов с относительно низким КА, что способ-

ствовало улучшению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, играющих важную роль в нормализации липидного обмена [17, 18]. Снижение уровня общего билирубина при лечении лактулозой свидетельствует о связи состояния МБТК с функциональным состоянием печени [18].

Все виды терапии, апробированные нами в комплексной терапии ИБС у больных старше 60 лет, сопровождались наиболее выраженными сдвигами клинических, лабораторно-биохимических показателей и состояния МБТК у лиц с относительно низким КА. Полученные результаты подтверждают на наличие функциональной обратной связи уровня КА с фазой обострения аутоиммунных реакций к нативным липопротеидам низкой плотности. То есть больные с относительно низким КА характеризуются более активными аутоиммунными реакциями, возможно, играющими важную роль в инициации обострения атеросклероза и ИБС у пациентов пожилого возраста [19].

Таким образом, с целью оптимизации лечения пожилых больных с ИБС патогенетически обосновано применение наряду со стандартной терапией иммуномодулятора ГМДП и пребиотика лактулозы в течение 10–14 дней. При этом необходимо учитывать уровень КА. Относительно низкие значения КА могут быть основанием для использования этих двух препаратов, но с предпочтением назначения ГМДП. При нормальном и умеренно повышенном уровне КА лучше использовать лактулозу в пребиотической дозе.

Литература

1. Харченко В.И. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации (аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). Рос. кардиол. журн. 2005; 1 (51): 5–15.
2. Чичерина Е.Н., Милотина О.В. Системное воспаление и атеросклероз обших сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клин. медицина. 2009; 2: 18–20.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4 (1): 4–8.
4. Татенкулова С.Н. и др. Влияние статинов на иммунные механизмы воспалительной реакции при ХСН ишемической этиологии. Сердечная недостаточность. 2007; 10 (2): 107–110.
5. Gounopoulos P et al. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease. Minerva Cardioangiolog 2007; 55: 821–37.
6. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. Curr Rheumatol Rep 2009; 1: 61–9.
7. Munz C et al. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? Nat Rev Immunol 2009; 9: 246–58.
8. Cooke A et al. Induction and protection of autoimmune rheumatic diseases. The role of infections. Clin Exp Rheumatol 2008; 26: 1–7.
9. Долль М. Пробиотики и их значение для организма. Биол. медицина. 2007; 13 (1): 11–5.
10. Senoc AC et al. Probiotics: facts and myths. Clin Microb Infect 2005; 12: 958–66.
11. Меньшиков И.В., Макарова М.И., Булатова Н.И. и др. Аутоиммунные реакции в патогенезе атеросклероза. Клин. иммунология. 2011; 5: 242–6.
12. Lopes LR, Kobayashi K, Matsunami Y, Matsuura E. Immunogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2 – glycoprotein I complexes in the diagnostic management of atherosclerosis. Clin Rev Allergy Immunol 2009; 37 (1): 12–9.

13. Nilsson J, Wigren M, Shah PK. Regulatory T cells and the control of modified lipoprotein autoimmunity-driven atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19: 272–6.
14. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации ВНОК. М., 2008; с. 57–112.
15. Бондаренко ВМ, Мацулевич ТВ. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
16. Доронин АФ, Шендеров БА. Функциональное питание. М.: Гипант, 2002.

17. Самсонова НГ. и др. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2010; 3: 88–94.
18. Радченко ВГ. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб., 2009.
19. Хлюстов В.Н. Аутоиммунные механизмы в патогенезе атеросклероза. *Успехи современного естествознания*. 2007; 12: 66.

Антиагрегантная терапия в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова, А.В.Кадыков
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Резюме. Статья посвящена одной из наиболее распространенных болезней системы кровообращения – ишемическому инсульту. Рассказано о причинах его возникновения, особенностях течения, факторах риска. Изложены особенности антиагрегантной терапии как первичной и вторичной профилактики инсульта, направленной на улучшение кровоснабжения головного мозга. Освещены вопросы предотвращения осложнений антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт; профилактика; антиагрегантная терапия.

Antiaggregant therapy in the primary and secondary prevention of ischemic stroke

A.S.Kadykov, N.V.Shakhparonova, A.V.Kadykov
Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Summary. The paper deals with one of the most common circulatory system diseases – ischemic stroke. It reports its causes, clinical features, and risk factors and covers the specific features of antiaggregant therapy as primary and secondary stroke prevention to improve brain blood supply. The issues of prevention of antiaggregant therapy complications are outlined.

Key words: ischemic stroke, prevention, antiaggregant therapy.

Сведения об авторах

Кадыков Альберт Серафимович – д-р мед. наук, проф., зав. 3-м неврологическим отд-нием ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Шахпаронова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. 3-го неврологического отд-ния ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Кадыков Александр Вадимович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ Научный центр неврологии РАМН

Ежегодно в России происходит более 450 тыс. инсультов и из них 25% – повторных; 80% (т.е. 360 тыс.) составляют ишемические инсульты (ИИ). Большинство выживших больных – инвалиды. Все это обуславливает большую социальную и медицинскую значимость профилактики первичных и повторных инсультов.

Профилактика первичных инсультов осуществляется в рамках практической деятельности участковых терапевтов и семейных врачей. Она основана на выделении так называемых факторов риска (ФР), при наличии которых у человека повышается вероятность развития инсульта по сравнению с лицами того же возраста и пола. Наличие у одного и того же человека нескольких ФР резко повышает возможность развития инсульта.

Выделены следующие, относительно курабельные (поддающиеся медицинской коррекции и смене нездорового образа жизни на здоровый) ФР:

1. Артериальная гипертензия (АГ).

Пути коррекции: оптимизация артериального давления (АД; в среднем не выше 140/90 мм рт. ст.). Общие принципы лечения АГ включают следующие положения (ДАГ-1, 2000):

- начало лечения с минимальных доз одного препарата;
- при недостаточной эффективности больших доз первоначально выбранного препарата или при появлении побочных явлений – переход на препарат другой группы;
- использование препаратов длительного действия (24-часовой эффект при однократном применении);
- самоконтроль больных за эффективностью проводимого лечения, особенно при подборе дозы препарата (двукратное измерение АД в домашних условиях);
- периодически суточный мониторинг АД (в стационаре и амбулаторно);

- уменьшение потребления поваренной соли до 2 г/сут;
 - гипотензивная терапия должна быть постоянной;
 - следует добиваться снижения выраженности подъема АД, часто наблюдаемого у больных с гипертонической энцефалопатией, и одновременно остерегаться чрезмерного снижения АД, которое также отмечается у части больных с гипертонической энцефалопатией (что может привести к усилению ишемии перивентрикулярного белого вещества и углублению когнитивного дефицита);
 - при далеко зашедших стадиях гипертонической энцефалопатии следует поддерживать уровень систолического АД в пределах 135–150 мм рт. ст. в связи с угрозой снижения перфузионного давления в ишемизированном перивентрикулярном белом веществе.
2. Атеросклероз магистральных артерий головы (сонных и позвоночных артерий). При наличии атеросклеротической бляшки, суживающей просвет внутренней сонной артерии (стеноз) более чем на 70%, показана реконструктивная операция на сосудах (эндартерэктомия или ангиопластика со стентированием). При атеросклерозе магистральных артерий головы (с меньшей степенью стеноза, чем указано ранее), коронарных артерий, периферических артерий показаны атеросклеротическая диета (ограничение животных жиров и общей калорийности пищи) и гиполипидемическая терапия (статины).

3. Заболевания сердца с высоким эмбологенным потенциалом: фибрилляция предсердий (ФП) с угрозой внутрикамерного тромбообразования и клапанная патология (ревматические, инфекционные и асептические эндокардиты, миксоматозные поражения при пролапсе митральных клапанов).

При пароксизмальной и постоянной форме ФП угроза ИИ составляет 5% в 1 год (ежегодно из 100 больных с ФП у 5 развивается ИИ). В основе профилактики ИИ при ФП лежит прием антикоагулянтов: варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) или дабигатрана (прадакса) в дозе 150 мг 2 раза в день (М.А. Домашенко и соавт., 2013).

4. Сахарный диабет.

Метаболический синдром: сочетание сахарного диабета или преддиабета (нарушение толерантности к глюкозе), абдоминального ожирения (окружность талии более 120 см у мужчин и более 88 см у женщин), нарушения липидного обмена (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия), АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст.

5. Курение.

6. Ожирение и малоподвижный образ жизни.

Последнее время к ФР развития ИИ стали относить:

- нарушение реологических свойств крови: гипер-агрегабельность тромбоцитов (повышение их способности к «склеиванию» и образованию агрегатов с последующим тромбозом сосуда), повышение вязкости крови и гематокрита;

- транзиторные ишемические атаки: нарушение мозгового кровообращения ишемического характера с преходящей длительностью (не более 24 ч), очаговой неврологической симптоматикой (преходящими парезами, речевыми расстройствами или зрительными нарушениями и т.д.).

Большую роль в определении места гемореологических нарушений в ряду причин развития ИИ сыграли работы ученых Научного центра неврологии РАМН академика З.А.Суслиной, профессоров М.М.Танашян и В.Г.Ионовой (Высоцкой). Ими показано, что такие «нормальные» свойства тромбоцитов, как адгезия (слипание) и агрегация (образование агрегатов), при наличии сосудистых заболеваний (сопровождающихся нарушениями нормальных реакций со стороны стенки сосудов) могут резко повышаться и способствовать развитию тромбозов. Метаанализы сотен триалов (плацебо-контролируемые лекарственные испытания), охватывающих сотни тысяч пациентов, показали эффективность антиагрегантной терапии в предотвращении повторных ИИ и инфарктов миокарда.

Одним из наиболее эффективных антиагрегантов является ацетилсалициловая кислота (АСК), которая необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, уменьшает синтез тромбоксана А, уменьшает агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию. Работами З.А.Суслиной и соавт. (1983, 2004 гг.) показана эффективность малых доз АСК – в среднем 1 мг/кг массы тела пациента, т.е. 50–150 мг в день.

Первичная профилактика ИИ с помощью антиагрегантной терапии

Эффективность АСК в первичной профилактике ИИ изучалась в серии клинических плацебо-контролируемых исследований, охвативших в общей сложности 55 580 человек без сердечной патологии (З.А.Суслина и соавт., 2011). В результате отмечено достоверное снижение инфаркта миокарда на 32%, но снижения риска ИИ не отмечено. В более ранних исследованиях (BDS, 1988; PHS, 1989; AFASAK-II, 1999 и др.) также не получено данных об эффективности «тотальной» профилактики ИИ при приеме АСК всеми без разбора лицами определенного возраста (З.А.Суслина, М.М.Танашян, 2004).

В настоящее время преобладает мнение, что первичная профилактика ИИ с помощью АСК показана при наличии:

- стабильной стенокардии напряжения;
- выраженного атеросклероза коронарных артерий, стеноза магистральных артерий головы и периферических артерий;
- транзиторных ишемических атак.

Вторичная профилактика ИИ

Из 450 тыс. ежегодных инсультов 25% – повторные. Поэтому профилактика повторных инсультов – важнейшая задача неврологии. Серьезность проблемы подчеркивается следующими обстоятельствами:

- повторные инсульты в ипсилатеральном по отношению к первому инсульту полушарии, как правило, углубляют имеющийся у больного неврологический дефицит;
- повторные инсульты в противоположном полушарии уменьшают функциональные возможности больного;
- при повторных инсультах наблюдается более высокая смертность.

Основные принципы профилактики повторных ИИ включают:

- выявление у больного ФР развития инсульта (как правило, одинаковых и для первого, и для второго инсульта), проведение их целенаправленной медицинской коррекции и модификации образа жизни (отказ от курения, диета, физические упражнения). Только изменение образа жизни снижает вероятность развития инсульта на 50% (Е.А.Широков, 2013);
- специальную целевую программу с учетом патогенетических механизмов развития первого инсульта.

Большую роль в современных представлениях о патогенезе, клинике, лечении и профилактике ИИ сыграло учение о его гетерогенности и патогенетических подтипах ИИ (З.А.Суслина и соавт., 2001; Инсульт. 2008). Выделены следующие патогенетические подтипы ИИ:

1. Атеротромботический ИИ (АТИИ; 30–34% всех ИИ) – возникает в результате острого развития тромбоза в области атеросклеротической бляшки, расположенной в экстракраниальном (чаще) или интракраниальном (значительно реже) отделе сосуда.

Для развития атеротромбоза обычно необходимы 2 условия:

- наличие нестабильной атеросклеротической бляшки (изъязвленная поверхность бляшки, кровоизлияние в бляшку);
- повышение агрегационной способности тромбоцитов.

Внутри АТИИ выделяют еще один вид ИИ, который происходит по механизму артерио-артериальной эмболии, – когда возникающий на фоне нестабильной бляшки тромбоцитарный агрегат отрывается от нее и с током крови уносится в дистально расположенный более мелкий сосуд, закупоривая его. В основе профилактики повторных АТИИ должны лежать постоянный прием антиагрегантов (АСК) и антисклеротическая терапия (диета, статины).

2. Гемодинамический ИИ (ГДИИ; 15% всех ИИ). В основе ГДИИ лежит остро развившаяся недостаточность кровообращения отдельных областей мозга в результате нарушения гемодинамики. Для развития ГДИИ обычно требуются 2 условия:

- стеноз (сужение) просвета сосуда в результате атеросклеротической бляшки, перегибы сосуда, сдавление – стеноз гемодинамически значимый (для внутренней сонной артерии – 70% и более);
- нарушение системной гемодинамики в результате резкого (часто критического) падения АД, уменьшения минутного объема сердца (острая, часто безболевая ишемия миокарда, периоды асистолии, транзиторная брадиаритмия) или острой кровопотери.

Для профилактики повторных ГДИИ проводятся реконструктивные операции на сосудах, применяются антиагреганты, антисклеротическая терапия, при необходимости – кардиотонические средства.

3. Кардиоэмболический ИИ (КЭИИ; 22% всех ИИ). Причинами КЭИИ являются:

- внутрикамерное образование тромба, наблюдаемое при ФП, гипокинезе миокарда или аневризме сердца, развившихся в результате инфаркта миокарда, дилатационной кардиомиопатии, опухоли сердца;
- клапанная патология (ревматический, бактериальный или асептический эндокардит; миксоматозная дегенерация клапана при пролапсе митрального клапана; искусственные клапаны сердца);

- парадоксальная эмболия (при сочетании открытого овального отверстия межпредсердной перегородки и тромбофлебита – или флеботромбоза – вен нижних конечностей и малого таза).

В основе обязательных профилактических мероприятий при КЭИИ лежит прием антикоагулянтов: варфарина под контролем МНО (норма МНО – 1, при ФП должна быть 2–3, при искусственных клапанах – 3–4) или дабигатрана (прадакса) 150 мг 2 раза в день.

В качестве дополнительных профилактических мероприятий применяют (А.В.Фонякин, 2004):

- антиаритмическую терапию при ФП;
- антиангинальные препараты при ишемической болезни сердца;
- терапию хронической сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики);
- кардиохирургические манипуляции: удаление вегетаций при эндокардитах, пластика овального отверстия, установка кардиостимулятора, ушивание ушка правого предсердия.

4. Лакунарный инфаркт (ЛИ; 20–22% всех ИИ) – подтип ИИ, генез которого связан с деструкцией стенок (в виде фибриноидного некроза, гиалиноза и склероза) мелких артерий мозга (диаметром 150–500 мкм), их сужением (а иногда и полной закупоркой) в результате длительно существующей АГ с резкими колебаниями АД (Н.В.Верецагин и соавт., 1997). Размеры ЛИ небольшие (0,5–1,5 мм), неврологическая симптоматика легкая и часто регрессирующая в течение первых 2–4 нед.

Профилактика повторных ЛИ включает оптимизацию АГ, антиагрегантную терапию (АСК), прием препаратов, улучшающих микроциркуляцию (пентоксифиллин).

5. Гемореологический ИИ (ГРИИ; 7% всех ИИ) – ИИ, развивающийся по механизму гемореологической микроокклюзии. Приоритет выделения его принадлежит З.А.Суслиной и ее школе (З.А.Суслина и соавт., 2001; В.Г.Ионова, З.А.Суслина, 2002; З.А.Суслина, М.М.Танащян, 2004; Инсульт. 2008). Для ГРИИ характерны наличие выраженных гемореологических нарушений (гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов, повышение вязкости крови и эритроцитов) при отсутствии (или незначительной выраженности) основных заболеваний, приводящих к ИИ (АГ, атеросклероз, васкулиты), небольшие размеры инфарктов мозга, обычно легкая неврологическая симптоматика и значительный ее регресс.

Для профилактики повторных ГРИИ используют тромбоцитарные (АСК) и эритроцитарные антиагреганты (пентоксифиллин).

Эффективность АСК для вторичной профилактики большинства подтипов ИИ (кроме КЭИИ) показана в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях (AICLA, 1983; CAPRIE, 1996; ESPS-2, 1996; AA-ASPS, 2003 и др.). Применение АСК уменьшает комбинированный риск повторного ИИ, инфаркта миокарда и сосудистой смерти на 25% (З.А.Суслина и соавт., 2011).

К сожалению, АСК даже в малых дозах может вызывать разные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, наиболее опасным из которых является развитие язв, сопровождающихся кровотечениями. Применение АСК с кишечнорастворимой пленочной оболочкой – препарата Тромбо АСС – в

значительной степени уменьшает повреждающее действие АСК на желудок. Тромбо АСС назначают в дозах 50 или 100 мг 1 раз в день перед едой.

Вторым «подводным камнем» применения АСК является нарастание у некоторых больных резистентности к ней. Даже в самом начале приема у части больных (5%) может наблюдаться резистентность к АСК, а еще у части – парадоксальная реакция. В связи с этим важно проводить тестирование перед началом лечения АСК, а также в ходе лечения (1 раз в полгода). В Научном центре неврологии РАМН разработана тест-система проверки чувствительности к разным антиагрегантам *in vitro* (З.А.Суслина, М.М.Танащян, 2004; З.А.Суслина и соавт., 2005).

Кроме АСК, в качестве антиагреганта может применяться клопидогрел (плавикс). Побочные явления при приеме клопидогрела в основном те же, что и при приеме АСК: осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Противопоказан прием АСК и клопидогрела при эрозивных язвах желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечных кровотечениях, геморрагическом диатезе, повышенной чувствительности к препарату, беременности, лактации, в возрасте до 18 лет.

В Научном центре неврологии РАМН разработаны принципы антикоагулянтной терапии при сосудистых заболеваниях головного мозга (З.А.Суслина и соавт., 2005):

- постоянный, практически пожизненный, прием препаратов;
- индивидуальный выбор антиагреганта с учетом его эффективности (желательно исследовать его чувствительность по методике Научного центра неврологии РАМН) и переносимости;
- динамическое наблюдение за больным.

Список использованной литературы

1. Верецагин Н.В., Моргунов В.А., Гүлєвская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
2. Ионов В.Г., Суслина З.А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Неврол. журн. 2002; 7 (3): 4–9.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А.Суслиной, МА Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
4. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в РФ. Первый доклад Научного общества по изучению артериальной гипертензии (ДАГ-1). Кардиология. 2000; 11: 65–96.
5. Суслина З.А., Верецагин Н.В., Пирадов МА. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. Cons. Med. 2001; 3 (5): 218–21.
6. Суслина З.А., Высоцкая В.Г. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии. Клиническая медицина. 1983; 9: 51–9.
7. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионов В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая система, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
8. Суслина З.А., Танащян М.М. Анти тромботическая терапия в ангионеврологии. М.: Медицинская книга, 2004.
9. Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Под ред. З.А.Суслиной и А.В.Фонякина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011.
10. Широков Е.А. Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции. РМЖ. 2013; 10: 466–9.

Совершенствование подходов к применению антагонистов кальция: фокус на лерканидипин

В.В.Фомин, С.В.Моисеев

**ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
Минздрава России**

Резюме. В статье представлены подходы к повышению качества лечения артериальной гипертензии за счет выработки рациональной тактики применения антагонистов кальция, в том числе снижения частоты нежелательных явлений, достигаемой при назначении антагонистов кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, лерканидипин.

Improvement of approaches to using calcium antagonists: focus on lercanidipine

V.V.Fomin, S.V.Moiseev

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Summary. The paper presents approaches to increasing the quality of hypertension treatment, by elaborating the rational tactics of using calcium antagonists, as well as to reduce the frequency of adverse reactions caused by the use of the latter.

Key words: hypertension, calcium antagonists, lercanidipine.

Сведения об авторах

Фомин Виктор Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профболезней медико-профилактического факультета, декан лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dean-lech@yandex.ru

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профболезней медико-профилактического факультета, зам. дир. по научной и инновационной деятельности НОК-центра здоровьесберегающих технологий ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Длительно действующие дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) в настоящее время справедливо занимают позиции препаратов 1-го ряда, используемых для длительной антигипертензивной терапии (АГТ), что отражено в рекомендациях экспертов, в том числе Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (АГ) [1]. Результаты масштабных контролируемых клинических исследований, проводившихся с конца 1980-х по 2000-е годы, четко позиционировали длительно действующие дигидропиридиновые АК как первоочередные препараты для лечения изолированной систолической АГ, в частности у пожилых при наличии распространенного атеросклероза, а также при АГ высокого/очень высокого риска, при которой лекарственные комбинации, включающие АК, позволяют в наибольшей степени управлять параметрами центральной гемодинамики (эти данные стали очевидными после публикации результатов исследования ASCOT-CAFE) [2].

В целом значение длительно действующих дигидропиридиновых АК как одного из необходимых компонентов комбинаций, используемых при АГ высокого/очень высокого риска, убедительно обосновано результатами исследований Syst-Eur (одно из последних, в котором антигипертензивный препарат – АГП – сравнивали с истинным плацебо) [3], INSIGHT [4], ASCOT-BPLA [5], ACCOMPLISH [6]. В настоящее время тенденция к росту частоты назначения длительно действующих дигидропиридиновых АК четко совпадает с увеличением числа пациентов, у которых удается эффективно контролировать артериальное давление (АД). Так, данные крупного регистра FLAHS [7], включавшего жителей Франции в воз-

расте старше 35 лет, свидетельствуют о том, что в 2002 г. 24%, а в 2012 г. – уже 30% из них получали АГТ, при этом число выписываемых препаратов составило в 2002 г. $1,4 \pm 0,7$, в 2012 – уже $1,8 \pm 0,9$. За 10 лет частота назначения АК возросла с 24 до 34%, – соответственно, частота достижения контроля АД по данным домашних измерений увеличилась с 38% в 2002 г. до 50% в 2012 г.

Понятно, что, как и любые другие АГП, длительно действующие дигидропиридиновые АК не могут быть полностью лишены нежелательных эффектов, к числу которых относятся пароксизмальная гиперемия лица с ощущением жара, головная боль, тахикардия и отеки лодыжек [8] – последние являются ведущей причиной самостоятельного отказа пациентов от применения этих препаратов [9]. В связи с этим улучшение переносимости стало одним из основных векторов научных исследований, направленных на разработку и внедрение в клиническую практику новых длительно действующих дигидропиридиновых АК: их успешным итогом можно считать появление лерканидипина, не провоцирующего тахикардию и отличающегося минимальной среди всех представителей данного класса АГП частотой провокации периферических отеков [10].

Переносимость лерканидипина стала объектом целенаправленного изучения в ряде клинических исследований. Одно из них [11] включало женщин в перименопаузальном периоде, как известно, характеризующемся наибольшей частотой нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением АК, в частности отеков. Пациентки были рандомизированы к приему лерканидипина (10 мг/сут) или амлодипина (5 мг/сут), в последующем еще в течение 4 нед они

принимали удвоенную дозу этих препаратов (понятно, что при увеличении дозы риск любых НЯ возрастал). Переносимость препаратов оценивали с помощью специального опросника; отеки лодыжек определяли при осмотре, кроме того, измеряли динамику объема ног в области лодыжек, определяя объем воды, вытесняемой из сосуда при их погружении туда. Прирост объема ног, отмеченный к концу исследования, оказался достоверно большим у принимавших амлодипин по сравнению с теми, кто получал лерканидипин ($60,4 \pm 8,6$ мл vs $5,3 \pm 8,1$ мл; $p < 0,001$). У принимавших амлодипин достоверно чаще по сравнению с принимавшими лерканидипин обнаруживались отеки при физическом обследовании ($33,3\%$ vs $9,8\%$; $p = 0,011$), кроме того, принимавшие амлодипин пациенты существенно чаще предъявляли жалобы на отеки лодыжек и тяжесть в ногах.

Лерканидипин прицельно сравнивали с основными представителями дигидропиридиновых АК – амлодипином, фелодипином и нифедипином-GITS [12–14]. Исследование LEAD [12], продолжавшееся 8 нед, предполагало возможность доведения дозы каждого из указанных препаратов до максимальной. При одинаковой эффективности с точки зрения влияния на АД частота периферических отеков, зарегистрированных у принимавших лерканидипин, оказалась более чем в 2 раза меньше по сравнению с теми, кто получал фелодипин. В другом клиническом исследовании [13] лерканидипин был поставлен в заведомо наименее благоприятные условия, поскольку частота связанных с его применением НЯ оценивалась у пациентов, которые первоначально получали другие дигидропиридиновые АК, которые впоследствии, после периода применения лерканидипина, назначали повторно. Таким образом, дизайн исследования предполагал, что лерканидипин способен уменьшать частоту периферических отеков, уже возникших при применении нифедипина-GITS, амлодипина или фелодипина. Действительно, перевод на лерканидипин приводил к уменьшению числа больных, у которых наблюдались периферические отеки, при повторном назначении исходно использовавшегося АК частота данного НЯ вновь возрастала. Исследование CONHORT [14] продемонстрировало превосходство лерканидипина по переносимости над амлодипином при сопоставимом влиянии этих препаратов на АД у пожилых больных АГ.

Целенаправленная оценка эффективности и безопасности лерканидипина у пожилых пациентов представляет особый интерес прежде всего потому, что многие из них страдают изолированной систолической АГ, являющейся одним из первоочередных показаний к назначению длительно действующих АК; данная группа больных отличается также плохой переносимостью любой АГТ.

М.Barbagallo и соавт. (2000 г.) [15] применили лерканидипин у пациентов в возрасте старше 60 лет, у которых систолическое АД (САД) составляло не менее 160 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) – менее 95 мм рт. ст. После отмывочного периода и периода приема плацебо все пациенты были рандомизированы к приему плацебо или лерканидипина (10 мг/сут) в течение 4 нед; если существенного снижения АД не наблюдалось, то в течение последующих 4 нед дозу препарата удваивали. К концу исследования САД под действием лерканидипина снизилось на 32,4%, а у 62% больных была констатирована нормализация АД. Применение лерканидипина не сопровождалось развитием НЯ, в том числе заметным изменением ча-

стоты сердечных сокращений, эпизодами ортостатической гипотензии и клинически значимыми отклонениями в данных электрокардиографии и лабораторных исследований. В другом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании [16], посвященном сопоставлению эффективности лацидипина (2–4 мг/сут) и лерканидипина (10–20 мг/сут) у больных изолированной систолической АГ, было установлено, что эти препараты примерно в равной степени снижают САД и ДАД, в том числе при измерении его в ортостазе. Стабильность антигипертензивного действия лерканидипина и лацидипина подтверждалась результатами амбулаторного суточного мониторирования АД – ни один из препаратов не оказывал существенного влияния на проводящую функцию сердца и частоту сердечных сокращений. Тем не менее лерканидипин переносился несколько лучше, чем лацидипин: достоверно меньше пациентов самостоятельно прекратили его прием.

Сопоставление переносимости лерканидипина с другими АК стало объектом специального проведенного метаанализа [17]. Анализ 8 контролируемых клинических исследований, результаты которых были представлены в основных медицинских поисковых базах данных, показал, что, не уступая другим представителям класса длительно действующих дигидропиридиновых АК по эффективности, лерканидипин уменьшает риск возникновения периферических отеков на 66% по сравнению с I поколением данного класса препаратов. Пациенты, получавшие лерканидипин, на 76% реже выбывали из клинических исследований в связи с появлением периферических отеков и на 49% реже в связи с любыми НЯ.

Ряд клинических исследований был посвящен изучению влияния лерканидипина на АД у больных АГ в условиях реальной клинической практики. В исследовании ELYPSE [18], продолжавшемся в течение 3 мес, 9059 больных АГ 1–2-й степени (средний возраст 63 ± 11 лет), которым, по мнению врача, были показаны дигидропиридиновые АК, были переведены на прием лерканидипина, 14% из этих пациентов ранее продемонстрировали НЯ, связанные с приемом других АГП. Уже на 1-м месяце приема лерканидипина было зарегистрировано достоверное снижение как САД, так и ДАД, составивших $141,4 \pm 11,3/83,1 \pm 6,9$ мм рт. ст. против исходных $160,1 \pm 10,2/95,6 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Несмотря на то, что лерканидипин относится к дигидропиридиновым АК, была отмечена также и четкая тенденция к снижению ДАД. К завершению исследования у 64% больных ДАД составило менее 90 мм рт. ст.; у 32% АД достигло целевых величин ($< 140/90$ мм рт. ст.). Только у 6,5% пациентов были отмечены НЯ, из которых по частоте лидировали головная боль (2,9%), отеки лодыжек (1,2% – существенно реже, чем при применении других дигидропиридиновых АК), чувство жара (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Частота отмены лерканидипина, связанная с его нежелательными эффектами, была очень низкой и составила менее 1%.

М.Burnier и соавт. (2007 г.) [19] обобщили опыт применения лерканидипина у 2199 ранее не леченных больных АГ 504 амбулаторными врачами, практикующими в Швейцарии. Стартовая доза препарата составляла 10 мг/сут, по решению врача она могла быть увеличена в 2 раза. Эффективность и переносимость лерканидипина оценивали на 4 и 8-е сутки лечения. 63% пациентов продемонстрировали достижение целевого ($< 140/90$ мм рт. ст.) АД на монотерапии лерканидипином, который также показал свою

эффективность в качестве дополнительного препарата или при замене им других АК. Частота отмены лерканидипина из-за развития НЯ не превысила 2%.

Приведенное клиническое исследование, как и ряд других, свидетельствует о том, что увеличение дозы лерканидипина не приводит к росту частоты возникновения нежелательных эффектов. Так, S.Omboni и соавт. (1998 г.) [20], сопоставив влияние на АД лерканидипина в дозе 2,5, 5 и 10 мг/сут, не выявили дозозависимого увеличения частоты отеков, приливов и тахикардии. Лерканидипин в дозе 5 и 10 мг/сут демонстрировал достоверный по сравнению с плацебо антигипертензивный эффект, устойчивость которого подтверждалась результатами автоматического точного мониторингирования АД.

Результаты исследования LAURA [21] интересны прежде всего с точки зрения обоснования применения лерканидипина для лечения АГ высокого/очень высокого риска. В это исследование были включены 3175 больных АГ (средний возраст 63 ± 10 лет, 49% мужчин и 51% женщин), которым на 6 мес был назначен лерканидипин в дозе 10 мг/сут, в дальнейшем ее увеличивали до 20 мг/сут. 722 пациента из числа включенных в это исследование характеризовались высоким, а 820 – очень высоким сердечно-сосудистым риском. В целом по группе включенных в исследование LAURA пациентов исходное АД составляло $159,5 \pm 11,7/95,2 \pm 7,4$ мм рт. ст. (его величины достигали максимума у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском), к концу исследования оно существенно снизилось, в среднем до $136,0 \pm 9,7/79,7 \pm 6,8$ мм рт. ст. Степень снижения АД в группе с высоким риском составила $-24,4/16,1$ мм рт. ст., в группе с очень высоким сердечно-сосудистым риском – $-27,4/17,4$ мм рт. ст. Как и в других клинических исследованиях, частота НЯ, сопряженных с приемом лерканидипина, оказалась низкой.

Показано, что при АГ, ассоциированной с метаболическим синдромом, применение лерканидипина сопровождается достоверным уменьшением гликемии и триглицеридемии [22]. В целом лерканидипин характеризуется существенными перспективами с точки зрения дальнейшего изучения плеiotропных эффектов длительно действующих дигидропиридиновых АК. J.Wu и соавт. (2009 г.) [23] продемонстрировали, что лерканидипин блокирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток и тормозит образование реактивных форм кислорода, стимулированное тромбоцитарным фактором роста. Эти данные также свидетельствуют об антиишемическом и антиатеросклеротическом эффекте лерканидипина. Также показано [24], что лерканидипин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию и снижает экспрессию в стенке аорты воспалительной матриксной металлопротеиназы-2 у крыс с реноваскулярной АГ. Снижение плазменной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 удалось констатировать также и у больных АГ, в том числе страдающих сахарным диабетом типа 2 [25]. Способность лерканидипина управлять активностью тканевых факторов роста и воспаления, безусловно, во многом обосновывает его эффективность с позиции защиты органов-мишеней, в частности предупреждения их патологической гипертрофии и фиброза. Установлено также снижение индекса массы миокарда левого желудочка, регистрируемое под действием терапии лерканидипином у больных АГ и гипертрофией левого желудочка [26].

Лерканидипин – дигидропиридиновый АК, у которого можно утверждать наличие нефропротективного эффекта. У больных диабетической нефропатией на стадии хронической почечной недостаточности (креатининемия более 1,4 мг/дл у мужчин и более 1,2 мг/дл у женщин и/или клиренс эндогенного креатинина менее 70 мл/мин), получающих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), но не принимающих диуретики, присоединение лерканидипина позволяет добиться существенного снижения АД, при этом 26,7% больных достигают целевого АД ($<130/85$ мм рт. ст.). При применении лерканидипина величины креатининемии и клиренса эндогенного креатинина оставались стабильными, не нарастала также и протеинурия [23]. Проводимое в том же клиническом центре аналогичное по дизайну исследование ZAFRA [24] показало, что при диабетической нефропатии с хронической почечной недостаточностью присоединение к блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы лерканидипина позволяет добиться значительного снижения АД, креатининемия при этом существенно не изменилась, однако было отмечено достоверное нарастание клиренса эндогенного креатинина, что свидетельствует о позитивном влиянии этого АК на фильтрационную функцию почек. Эти данные позволяют рассматривать лерканидипин как один из наиболее предпочтительных препаратов для комбинации с ИАПФ или БРА при хронической болезни почек, в том числе при эпидемиологически и социально значимых ее вариантах, к числу которых относится диабетическая нефропатия. У представителей данной категории пациентов лерканидипин, позволяя достичь более строгого контроля АД, одновременно способствует оптимизации фильтрационной функции почек, не приводя к нарастанию альбуминурии, в отличие от некоторых других дигидропиридиновых АК, применение которых в режиме монотерапии без ИАПФ или БРА может сопровождаться появлением тенденции к увеличению экскреции альбумина с мочой.

Лерканидипин – длительно действующий дигидропиридиновый АК, первоначально вызывавший интерес только как препарат, превосходящий других представителей данного класса по переносимости. Действительно, многочисленные клинические исследования подтвердили, что применение лерканидипина сопряжено со значительно меньшей по сравнению с другими дигидропиридиновыми АК частотой периферических отеков, которые лидируют в структуре причин отказа пациентов от использования этих препаратов. Следует подчеркнуть, что улучшение переносимости лерканидипина было достигнуто без утраты его эффективности; по способности снижать АД он не уступает нифедипину-GITS, амлодипину, фелодипину и лацидипину. Более того, продолжают накапливаться доказательства способности лерканидипина тормозить прогрессирование органов-мишеней АГ. Уже сегодня можно говорить о том, что лерканидипин может претендовать на роль дигидропиридинового АК, которым можно заменить других представителей этого класса в случае их непереносимости, а также на роль универсального стартового АГП. Дальнейшие клинические исследования, безусловно, продемонстрируют новые составляющие положительного влияния лерканидипина на долгосрочный прогноз больных АГ.

Литература

1. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
4. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9227): 366–72.
5. Dablof B, Sever P, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (28): 2417–28.
7. Girerd X, Hanon O, Pannier B et al. Trends in the use of antihypertensive drugs in France from 2002 to 2012: FLAHS surveys. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2013. pii: S0003-3928(13)00061-9. doi: 10.1016/j.ancard.2013.04.011. [Epub ahead of print].
8. Dougall HT, McLay J. A comparative review of the adverse events of calcium antagonists. *Drug Saf* 1996; 15 (2): 91–106.
9. Ioulios P, Charalampous M, Effrosini P. The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: a review of the literature and the possible etiopathogenetic mechanisms. *Dermatol Online J* 2003; 9 (5): 6.
10. Pruijm MT, Maillard MP, Burnier M. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (6): 1159–66.
11. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21 (5): 1003–10.
12. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5 (4): 249–53.
13. Borgbi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E. Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press Suppl* 2003; 1: 14–21.
14. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al. COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15 (11): 932–40.
15. Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging (Milano)* 2000; 12 (5): 375–9.
16. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudunas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* 2009; 31 (2): 1652–63.
17. Millar-Craig M, Scaffu B, Greenough A et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (11): 799–806.
18. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press* 2002; 11 (2): 95–100.
19. Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with arterial hypertension: results of Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (14): 2215–23.
20. Omboni S, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2,5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators. *J Hypertens* 1998; 16 (12 Pt 1): 1831–8.
21. Barrios V, Escobar C, Navarro A et al. LAURA Investigators. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (11): 1364–70.
22. Cicero AF, Gerocarni B, Rosticci M, Borgbi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 113–7.
23. Wu JR, Liou SF, Lin SW et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009; 59 (1): 48–56.
24. Martinez ML, Rizzi E, Castro MM et al. Lercanidipine decreases vascular matrix metalloproteinase-2 activity and protects against vascular dysfunction in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 599 (1–3): 110–6.
25. Martinez ML, Lopes LF, Coelho EB et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 (1): 117–22.
26. Campo C, Saavedra J, Segura J et al. Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patients. A pilot trial. *Minerva Med* 2005; 96 (5): 365–71.
27. Robles NR, Pastor L, Manfren M et al. Lercanidipine in diabetic patients with renal failure. *Nefrologia* 2004; 24 (4): 338–43.
28. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.

Выбор антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии

Д.И.Трухан¹, Л.В.Тарасова²

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

²Медицинский факультет ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова

Резюме. Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных заболеваний. Однако эффективно лечатся лишь каждый 4–5-й пациент. В статье рассмотрен вопрос выбора антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Генерический препарат эналаприла Берлиприл® имеет близкое к оптимальному соотношение эффективности, безопасности и ценовой доступности, что позволяет использовать его в амбулаторно-поликлинической практике для эффективного лечения артериальной гипертензии и достижения целевого уровня артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рациональная фармакотерапия, генерик, эналаприл, Берлиприл®.

Select from the point antihypertensive drugs rational pharmacotherapy

D.I.Trukhan¹, L.V.Tarasova²

¹Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

²Medical Faculty, I.N. Ulyanov Chuvash State University

Summary. Hypertension is one of the most common diseases. However, effectively treated only 4–5 each patient. In the article the question of the choice of antihypertensive drug from the standpoint of rational pharmacotherapy. Generic drug enalapril – Berlipril® is close to the optimal ratio of efficiency, safety and affordability, it can be used in outpatient practice for the effective treatment of hypertension and to achieve target blood pressure.

Key words: hypertension, rational pharmacotherapy, generic, enalapril, Berlipril®.

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМА. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВПО ЧГУ им. И.Н.Ульянова. E-mail: tlarisagast18@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являясь основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран. В Российской Федерации артериальная гипертензия (АГ) встречается у 1/3 взрослого населения и является одним из важнейших факторов риска (ФР) мозгового инсульта и ишемической болезни сердца.

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, АГ в РФ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем [1, 2]. В динамике, по материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» [3, 4], распространенность АГ несколько увеличилась – с 39,5 до 40,8%. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, увеличилось и число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), с 59,4 до 69,5% больных АГ. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ: соответственно 21,5 и 27,3% пациентов, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов.

Непосредственная цель антигипертензивной терапии – снизить АД до целевого уровня и изо дня в день поддерживать его на этом уровне, на протяжении 24 ч в сутки, не допуская при этом чрезмерного снижения АД на максимуме действия АГП и по возможности не ухудшая качества жизни больного.

Промежуточная цель заключается в предотвращении возникновения структурно-функциональных

изменений в органах-мишенях или в том, чтобы вызвать их обратное развитие:

- в сердце: уменьшить массу гипертрофированного миокарда левого желудочка и улучшить его диастолическую функцию;
- в почках: уменьшить экскрецию альбуминов с мочой и предотвратить прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации;
- в головном мозге: снизить нижний и верхний пределы ауторегуляции мозгового кровотока и замедлить развитие стенозирующих поражений вне- и внутричерепных артерий, снабжающих кровью головной мозг;
- в сетчатке глаз: предотвратить развитие гипертонической ретинопатии 3–4-й степени и связанного с ней ослабления зрения.

Конечная цель антигипертензивной терапии – предотвращение развития нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, сердечной и почечной недостаточности и в конечном итоге – улучшение отдаленного прогноза жизни.

Наиболее оптимальным и эффективным методом контроля АГ в амбулаторно-поликлинической практике является сочетание индивидуально подобранной постоянной медикаментозной терапии в сочетании с немедикаментозными методами лечения. Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем больным [1, 2, 5], в том числе получающим медикаментозную терапию, особенно при наличии ФР. Они позволяют:

- снизить АД (см. таблицу);
- уменьшить потребность в АГП и повысить их эффективность;

Влияние изменения образа жизни на снижение АД [6]	
Мера воздействия	Снижение АД
Снижение массы тела на каждые 10 кг	5–20 мм рт. ст.
Применение диеты	8–14 мм рт. ст.
Ограничение потребления соли	2–8 мм рт. ст.
Ограничение потребления алкоголя	2–4 мм рт. ст.
Физическая активность	4–9 мм рт. ст.

- благоприятно повлиять на имеющиеся ФР;
- осуществить первичную профилактику АГ у больных с высоким нормальным АД и имеющих ФР. Немедикаментозные методы включают в себя:
- отказ от курения;
- нормализацию массы тела (индекс массы тела менее 25 кг/м²);
- снижение потребления алкогольных напитков менее чем до 30 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин;
- увеличение физической нагрузки – регулярная аэробная (динамическая) физическая нагрузка по 30–40 мин не менее 4 раз в неделю;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут;
- изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе калия, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров.

Несмотря на разнообразие и большой выбор современных АГП, проблема АГ не решена. Лекарственных препаратов много, но пациенты зачастую принимают их неправильно и/или непостоянно. Применение даже самого эффективного препарата или комбинации лекарственных средств при этом может не увенчаться успехом, если пациент не захочет регулярно принимать лекарство и четко выполнять все рекомендации врача, т.е. успех в достижении целевого АД во многом зависит от приверженности пациента лечению.

Важную роль играют правильный выбор препарата или комбинации препаратов не только на первоначальном этапе лечения, но и при длительном амбулаторном ведении пациента, а также безопасность и переносимость лечения. Препарат выбора должен не только быстро и ощутимо улучшить субъективное состояние больного (нормализовать АД, устранить клинические симптомы), но и обеспечить эффективную защиту органов-мишеней, улучшая тем самым прогноз пациента. Кроме того, очень важно, чтобы препарат был доступным по цене и удобным для приема. Пациент должен знать, что лечение АГ будет постоянным и длительным, соответственно, он должен быть уверен в безопасности лечения.

Выбор лекарственного препарата является одним из ключевых в сфере рациональной фармакотерапии и включает несколько последовательных этапов, которые проходит каждый врач при выборе терапии:

1. Выбор группы препаратов.
2. Выбор препарата внутри группы.
3. Выбор препарата с конкретным названием (оригинальный препарат или генерик).
4. Выбор конкретного генерика.
5. Выбор адекватного режима дозирования.

Под рациональной фармакотерапией, в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), понимается назначение пациентам лекарственных средств, соответствующих клинической ситуации, в дозах, отвечающих индивиду-

альным потребностям, на адекватный период времени и по наименьшей стоимости для пациентов и общества [7].

Вместе с тем именно в группе АГП и между разными представителями основных классов отмечается наиболее активное маркетинговое противостояние.

Наиболее обсуждаемым в последние десятилетия является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком, содержащими в своей основе одно и то же действующее вещество [8–14]. Драматично противоположные мнения по этому вопросу в сочетании с противоречиями мирового фармацевтического рынка, как и всей мировой экономики, позволяют считать эту дилемму если не вечной, то актуальной еще на протяжении достаточно длительного промежутка времени.

Оригинальный препарат – препарат, выпускающийся по оригинальной технологии, запатентованный компанией-разработчиком. Все крупные исследования, изучавшие влияние препарата на конечные точки, проводятся только с оригинальными препаратами. Термин «генерик» (дженерик) возник в 70-е годы XX в. В то время считалось, что препараты-аналоги надо называть родовым (генерическим) именем в отличие от оригинального лекарства, которое продавалось под специальным торговым наименованием. Это облегчало распознавание оригинального лекарства среди препаратов-аналогов.

Сегодня собственные торговые наименования имеют не только оригинальные препараты, но и генерики (брендированные генерики). Собственное название препарата – это один из способов для добросовестных производителей донести информацию о его эффективности, безопасности и качестве до врача, провизора, пациента. Недобросовестные производители не желают слышать о безопасности, эффективности и качестве продукции, поэтому активно лоббируют запрет на использование торговых названий лекарственных средств.

Генерик – копия оригинального препарата, которая выпускается на рынок по истечении срока патентной защиты и регистрируется на основании представления ограниченного досье. Генерик всегда дешевле оригинального препарата. Генерик должен обладать доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом, однако сравнительные клинические испытания оригинальных препаратов и генериков проводятся редко. С генериками редко проводятся исследования по изучению влияния на конечные точки.

В 1980-е годы мы лечили пациентов тем, что было в наших аптеках. Благодаря расширению российского фармацевтического рынка в середине 90-х годов мы стали отдавать предпочтение новым препаратам, но делали при этом оговорку: «желательно подешевле», помня о текущей экономической ситуации в стране. В начале века нынешнего у большинства врачей сформировалось мнение, что лучше лечить оригинальными препаратами. Однако все течет, все меняется, и фарминдустрия, как и другие отрасли экономики, не избежала влияния экономического кризиса. В результате влияния целого ряда факторов к началу второго десятилетия XXI в. препаратом выбора часто становится качественный генерик с доказанной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату [12, 14].

Вступивший в силу с 1 июля 2013 г. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1175н «Об утверждении

порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» предусматривает назначение и выписывание препарата по международному непатентованному наименованию (МНН), при его отсутствии – по групповому наименованию, а в случае отсутствия у препарата МНН или группового наименования – по торговому наименованию.

Однако МНН отнюдь не является критерием взаимозаменяемости лекарственных препаратов, которым сегодня уверенно пользуются составители нормативно-правовой базы, а также некоторые представители фармацевтического бизнеса. На сегодняшний день к общепринятым доказательствам эквивалентности лекарственных препаратов относятся:

- 1) сравнение фармацевтической эквивалентности (тесты на растворимость *in vitro*);
- 2) сравнение фармакокинетической эквивалентности (изучение биоэквивалентности на здоровых добровольцах);
- 3) сравнение терапевтической эквивалентности.

Фармацевтическая эквивалентность. При исследовании фармацевтической эквивалентности оценивается соответствие количественного и качественного состава, физико-химических свойств и лекарственной формы инновационному препарату по фармакопейным тестам и не оцениваются качество наполнителя, содержание токсических примесей, продукты деградации. При этом допускается отклонение в содержании действующего вещества до 5%.

Важным моментом, влияющим на качество препарата, является качество субстанции. Оно может быть невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящих к появлению токсичных примесей и продуктов деградации. Для выявления тонкостей в изменении синтеза необходима химико-аналитическая экспертиза субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно 50% себестоимости производства генериков, поэтому производители часто закупают более дешевые субстанции.

Качество генериков во многом зависит от вспомогательных веществ (наполнителей), требования к которым должны быть такими же, как к активной субстанции. Любые изменения в составе вспомогательных веществ или оболочки лекарства могут существенно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям.

Фармакокинетическая эквивалентность подразумевает одинаковую биодоступность оригинального и воспроизведенного препарата, т.е. одинаковую степень и скорость всасывания лекарственного вещества. Для определения биоэквивалентности сравнивается площадь под кривой «концентрация/время» (AUC). Однако существующие российские требования и регламент FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, США) допускают различие по некоторым фармакокинетическим показателям до 20%. И различия между двумя генериками, фармакокинетически эквивалентными оригинальному препарату, таким образом, могут приближаться к 40%, что может объяснять, почему два препарата с одним МНН оказывают разный эффект у пациента.

Вместе с тем следует отметить, что биоэквивалентность не всегда гарантирует наличие клинической эквивалентности вследствие целого ряда причин:

биоэквивалентность изучают у здоровых добровольцев, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных, чаще изучаются только разовые дозы препаратов, не всегда есть возможность определять метаболиты, в том числе фармакологически активные, определяется только основное активное вещество, тогда как наполнители тоже могут влиять на эффективность и безопасность, не оценивается наличие посторонних примесей, критерии биоэквивалентности в определенной степени условны.

Терапевтическая эквивалентность означает, что два лекарства содержат один и тот же компонент в одинаковых количествах и производят одинаковый терапевтический эффект. К сожалению, факт терапевтической эквивалентности часто признается *a priori* на основании фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности. Сравнительные исследования с оригинальным препаратом единичны, чаще нерандомизированы, отсутствует стандарт допустимых отклонений в клинической эффективности и безопасности.

Административных требований к проведению таких исследований, как условия регистрации генерика, нет, однако рейтинг препаратов, доказавших свою терапевтическую эквивалентность инновационному лекарственному средству, бесспорно выше, чем у препаратов, регистрация которых осуществлена по двум первым стандартным параметрам. Вместе с тем представляется обоснованной точка зрения Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК; ныне Российское кардиологическое общество) о необходимости проведения для наиболее часто используемых генериков ограниченных, но строго спланированных научных испытаний [6, 8–14].

Понятие эквивалентности является одним из важнейших, но далеко не единственным критерием качества при сравнении генериков с оригинальными препаратами. Формальные требования для производства генериковых и оригинальных лекарственных препаратов должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам надлежащей производственной практики – Good Manufacturing Practice (GMP).

GMP является общепризнанным международным стандартом, разработанным ВОЗ, который регламентирует процесс изготовления лекарств. GMP определяет параметры каждого производственного этапа – от материала, из которого сделан пол в цехе, до количества микроорганизмов на кубометр воздуха. Жесткие нормы служат одной непосредственной цели: обеспечить тотальный контроль качества лекарственных средств.

Целью генериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [12, 14]. За 5 лет (2006–2010 гг.) продажа генерических лекарств на семи ключевых рынках мира возросла в объемном выражении на 46%.

Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов. Генериковая фармацевтическая ассоциация (GPhA) констатировала, что за последние 10 лет за счет генериков система здравоохранения

США сэкономила около 3/4 трлн дол. По итогам 2010 г. в США в десятке самых выписываемых рецептурных лекарств не было ни одного оригинального препарата. На генерики пришлось 78% рецептов, обработанных розничными аптеками, клиниками и госпиталями. Для сравнения, еще в 2006 г. доля генериков в США составляла 63% от выписанных рецептурных препаратов. Аналогичная ситуация сложилась и в Великобритании, где 4 из 5 назначаемых врачами лекарств относятся к генерикам.

При выборе генериков развитые страны обращают особенное внимание на гарантию их качества, безопасности и эффективности. Статья «Факты и мифы о лекарствах-генериках», опубликованная в 2009 г. на сайте FDA (www.fda.gov), в основном посвящена тому, что качественные генерики производятся по столь же высоким стандартам, что и оригинальные препараты.

Еще один актуальный вопрос возник в 1980-е годы: а все ли новые препараты являются инновационными? И оказалось, что далеко не все. Например, по данным исследования FDA, проанализировавшего 348 новых лекарств, созданных в 25 крупнейших фармацевтических компаниях США в 1981–1988 гг., оказалось, что лишь 3% (12 лекарств) внесли важный потенциальный вклад в современную фармакотерапию, еще 13% внесли скромный вклад, а остальные 84% лекарств внесли небольшой или не внесли никакого вклада. Не изменилась кардинально ситуация и в нынешнем веке – так, в 2010 г. ведущий мировой специалист по фармакоэкономике и рациональной фармакотерапии профессор Дональд Лайт отметил, что 85% широко рекламируемых новых медицинских препаратов малоэффективны, их побочные действия недостаточно изучены, поэтому они могут причинить серьезный вред из-за токсичности либо неправильной дозировки.

Начало XXI в. ознаменовалось двумя крупными провалами оригинальных лекарственных препаратов: церивастатина и рофекоксиба. В ходе широкого применения новых препаратов часто выявляются нежелательные реакции, которые отсутствовали в предрегистрационных исследованиях, не являются исключением и АГП [15].

Терапевт и кардиолог часто сталкиваются с информацией о том, что новый препарат «А» эффективнее снижает АД по сравнению с широко используемым им препаратом «В». Однако новый препарат «А» часто значительно дороже старого препарата «В». И возникает резонный вопрос: а какой будет приверженность лечению новым препаратом «А» с учетом необходимости постоянного и длительного приема АГП? Любимый врач в своей практике сталкивается с разными схемами приема лекарственных препаратов, которые используют пациенты с целью экономии.

На сегодняшний день идеальный АГП должен соответствовать трем критериям: эффективность, безопасность и ценовая доступность для большинства пациентов. Именно оптимальное соотношение этих критериев позволит повысить процент эффективного лечения АГ и контроля АД на целевом уровне.

В международных и российских рекомендациях по АГ [1, 2, 5] отмечается, что все основные классы АГП (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, диуретики, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы) одинаково снижают АД. У каждого препарата есть доказанные эффекты и свои противопоказания в определенных клинических ситуациях.

ИАПФ продемонстрировали свою способность улучшать прогноз при ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимость их назначения при наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях сегодня не вызывает сомнений. В многочисленных клинических исследованиях, а также в условиях реальной врачебной практики установлено позитивное влияние ИАПФ при АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете.

Эналаприл остается на сегодняшний день эталонным ИАПФ благодаря выгодным фармакологическим свойствам, хорошей переносимости и экономической доступности и по-прежнему пользуется заслуженным доверием как у врачей, так и у пациентов [16–18]. Сохраняет эналаприл свою актуальность и эффективность и в комбинированной терапии АГ [19–24].

Генерический препарат эналаприла Берлиприл® («BERLIN-CHEMIE/MENARINI GROUP», Германия) зарегистрирован в странах Евросоюза и производится в соответствии со стандартом GMP. Берлиприл® фармацевтически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному препарату.

О высокой клинической эффективности препарата в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии АГ позволяют говорить результаты многочисленных исследований у пациентов с АГ и сопутствующей патологией, проведенных в РФ и Украине [25–33].

К основным показаниям препарата Берлиприл® наряду с АГ, в том числе и реноваскулярной, относятся хроническая сердечная недостаточность и профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомным нарушением функции левого желудочка.

На сегодняшний день препарат Берлиприл® имеет близкое к оптимальному соотношение эффективности, безопасности и ценовой доступности, что позволяет использовать его в амбулаторно-поликлинической практике для эффективного лечения АГ и достижения целевого уровня АД.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 6 (Прил. 2).
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010. Системные гипертензии. 2010; 3: 6–26.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.
4. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42.
5. Рекомендации Европейского общества по АГ, 2013 г. Электронный ресурс: <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society> (дата обращения – 21.10.2013).
6. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009.
7. Трухан Д.И., Викторова И.А. Артериальная гипертензия: Методическое пособие для практических врачей в рамках на-

- учно-исследовательской, образовательной, оздоровительной программы «ПЕРСПЕКТИВА». М.: Национальное Общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация», 2011.
8. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека. 2003; 3: 103–4.
 9. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум. 2003; 7–8: 4–9.
 10. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. Рус. мед. журн. Электронный ресурс: http://rmj.ru/articles_5838.htm (дата обращения – 21.08.2013).
 11. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2006; 4: 41–6.
 12. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. Справ. поликлин. врача. 2012; 4: 32–6.
 13. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. Справ. поликлин. врача. 2012; 11: 18–22.
 14. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликлин. врача. 2013; 5: 21–6.
 15. Новые ограничения и противопоказания к применению препаратов, содержащих алискирен. Электронный ресурс: http://www.rlsnet.ru/news_100061.htm (дата обращения – 21.10.2013).
 16. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р. Роль эналаприла в дифференциальной диагностике и лечении различных форм низкорениновой артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2009; 4: 507–11.
 17. Уранов В.Н. Вчера и сегодня ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: эналаприл остается в ряду препаратов сравнения и выбора. Справ. поликлин. врача. 2010; 3: 17–24.
 18. Стрижаков Л. Прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью: роль эналаприла. Врач. 2012; 5: 57–60.
 19. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия: когда эффективность и безопасность идут рука об руку. Системные гипертензии. 2009; 3: 25–7.
 20. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г. Влияние фиксированного комбинированного антигипертензивного препарата эналаприла с гидрохлоротиазидом на толщину комплекса интима–медиа сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 4: 39–44.
 21. Остроумова О.Д., Степура О.Б., Бондарец О.В. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности. Системные гипертензии. 2010; 3: 42–5.
 22. Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Саргсян В.Д. Комбинированная терапия: ключ к успешному контролю артериальной гипертензии для практического врача. Cons. Med. 2011; 10: 32–6.
 23. Галевич А.С. Фиксированные комбинации антигипертензивных средств. Cons. Med. 2011; 1: 24–7.
 24. Таратухин Е.О. Терапия артериальной гипертензии блоком кальциевых каналов и ингибитором АПФ. Преимущества комбинированной терапии. Рос. кардиол. журн. 2013; 3: 100–3.
 25. Аметов А.С., Губина Е.В., Николаев О.Г. Эффективность Берлиприла у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом в сочетании с мягкой и умеренной артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления. Терапевт. арх. 1999; 8: 17–20.
 26. Визирь В.А., Березин А.Е. Влияние Берлиприла на состояние кардиогемодинамики, нейрогуморальный статус и активность липидов у больных с симптоматической сердечной недостаточностью. Укр. мед. журн. 2002; 28: 88–92.
 27. Коломиец В.В., Бобрышев К.А., Гринь В.К. Влияние Берлиприла на почечную гемодинамику при хронической сердечной недостаточности. Укр. мед. журн. 2002; 27: 121–5.
 28. Кириченко А.А., Оситова М.В., Дмитриев А.А. Применение эналаприла у больных, находящихся на программном гемодиализе. Справ. поликлин. врача. 2007; 8: 16–20.
 29. Морозова Т.Е., Сюмакова С.А. Артериальная гипертензия и постменопауза. Справ. поликлин. врача. 2008; 1: 32–5.
 30. Барышников Г.А. Стартовая терапия артериальной гипертензии. Справ. поликлин. врача. 2009; 2: 21–5.
 31. Корж А.Н., Красножукотский С.В. Оценка эффективности и безопасности препаратов Берлиприл® и Берлиприл® плюс у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. Справ. поликлин. врача. 2012; 8: 18–23.
 32. Джагани Н.А. Кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Рус. мед. журн. Электронный ресурс: http://rmj.ru/articles_4029.htm (дата обращения – 21.10.2013).
 33. Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю., Токарева Т.А. Влияние антигипертензивной терапии на динамику цереброваскулярных расстройств. Рус. мед. журн. Электронный ресурс: http://rmj.ru/articles_4524.htm (дата обращения – 21.10.2013).

Серповидно-клеточная анемия: случай из клинической практики

А.В.Шапченко¹, Г.Г.Арабидзе¹, О.В.Муслимова³, С.Г.Фищенко², Е.О.Скрябина², О.В.Полякова¹, С.А.Нескаромная²

¹Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²ГКБ №19 г. Москвы;

³Институт клинической фармакологии ФГБУ НЦ экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

Резюме. Приводится клинический случай диагностики серповидно-клеточной анемии у мужчины 53 лет с высоким ретикулоцитозом, бессимптомной язвой двенадцатиперстной кишки, выявленной при эзофагогастродуоденоскопии, острым нарушением мозгового кровообращения в относительно молодом возрасте. Обсуждаются вопросы диагностики и лечения.

Ключевые слова: серповидно-клеточная анемия, гемоглобин S, гетерозиготная форма, β -талассемия.

Sickle-cell anemia: a clinical case

A.V.Shapchenko¹, G.G.Arabidze¹, O.V.Muslimova³, S.G.Fishchenko², E.O.Skryabina², O.V.Polyakova¹, S.A.Neskaromnaya²

¹Hospital Therapy Department Two, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;

²City Clinical Hospital Nineteen, Moscow;

³Institute of Clinical Pharmacology, Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary. The paper describes a clinical case of diagnosed sickle-cell anemia in a 53-year-old man with reticulocytosis, asymptomatic duodenal ulcer detected at esophagogastroduodenoscopy, and stroke at a relatively young age. The issues of diagnosis and treatment are discussed.

Key words: sickle-cell anemia, hemoglobin S, heterozygous form, β -thalassemia.

Сведения об авторах

Шапченко Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ А.И.Евдокимова

Арабидзе Григорий Гурамович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Муслимова Ольга Валерьевна – мл. науч. сотр. Института клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП

Фищенко Светлана Генриховна – врач-терапевт, зав. 3-м терапевтическим отд-нием ГКБ №19 г. Москвы

Скрябина Елена Олеговна – зав. лабораторным отд-нием ГКБ №19 г. Москвы

Полякова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Нескаромная Светлана Алексеевна – врач-лаборант лабораторного отд-ния ГКБ №19 г. Москвы

Серповидно-клеточная анемия – СКА (серповидно-клеточная гемоглобинопатия S) – наследственная гемолитическая анемия, характеризующаяся образованием аномального гемоглобина (Hb) S и способностью эритроцитов принимать серповидную форму в условиях гипоксии.

Заболевание распространено среди народов Америки, Африки, Индии, Средиземноморья, Средней Азии, Греции, Сицилии, Аравийского полуострова. На территории бывшего Советского Союза заболевание встречается чаще всего в Азербайджане и Грузии (рис. 1).

Патогенез. Основной генетический дефект при СКА заключается в точечной мутации аутосомного гена β -полипептидной цепи, вследствие чего происходит замена валина на глутаминовую кислоту в 6-м положении β -полипептидной цепи. В результате появляется аномальный HbS с измененными физико-химическими свойствами $\text{S}\alpha_2\beta_2^{\text{блук-вал}}$. Дезоксигенированный (уже отдавший кислород) HbS имеет

значительно сниженную растворимость. Известно, что HbA, лишенный кислорода, растворим вдвое меньше, чем HbA, насыщенный кислородом. Растворимость HbS при отдаче кислорода уменьшается в 100 раз. Дезоксигенированный HbS способен к полимеризации и отложению в виде нитей. Эти нити агрегируют и превращаются в продолговатые кристаллы. При микроскопии выявляются кристаллы величиной 1,5 мкм, напоминающие по форме серповидные эритроциты и исчезающие после присоединения кислорода. Эти изменения приводят к нарушению функционального состояния мембраны эритроцитов, их деформации (они приобретают продолговатую форму) и гемолизу. Эритроциты при СКА становятся хрупкими, продолжительность их жизни укорачивается, они легко гемолизируются. Кроме того, эритроциты как бы «переплетаются» между собой и создают механические препятствия для кровотока в системе микроциркуляции, могут возникать тромбозы сосудов внутренних органов с развитием инфарктов [1].

Клинические проявления заболевания зависят от того, является ли пациент гетерозиготным или гомозиготным носителем гена HbS. В случае гомозиготного носительства говорят о СКА, а при гетерозиготном – о серповидно-клеточной аномалии.

Гетерозиготная форма серповидно-клеточной гемоглобинопатии

У детей-гетерозигот, т.е. унаследовавших признак только от одного из родителей, заболевание протекает благоприятно, доброкачественно. Такие лица считаются носителями признака СКА. У них в эритроцитах содержатся одновременно HbA (HbA₁) и HbS, причем доля последнего может колебаться от 30 до 50%. Такое соотношение нормального и патологического Hb в физиологических условиях не приводит к появлению серповидных эритроцитов и нарушениям кровотока в сосудах. Больные никогда не знают о своей болезни, содержание Hb и самочувствие у них нормальные. Носительство гена СКА не уменьшает продолжительность жизни. Очень редко у некоторых больных могут наблюдаться непродолжительные эпизоды гематурии, связанные с тромбозом сосудов почек. Содержание патологического Hb в эритроцитах невелико, и клинические проявления болезни наблюдаются лишь в период гипоксии: в случае тяжелой пневмонии, при полетах на негерметизированных самолетах, во время анестезии. Описаны тромбозы у солдат афроамериканцев при больших нагрузках в горах, тромботические осложнения при подводном плавании. Во избежание развития выраженных клинических проявлений носителям признака СКА следует исключить риск состояний, при которых может развиваться гипоксия [2]. Доказано, что тромбозы могут происходить в любых органах.

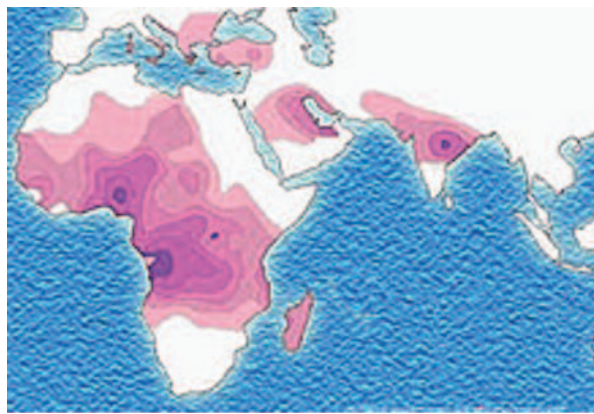
Гомозиготная форма серповидно-клеточной гемоглобинопатии

Гомозиготная форма развивается при наследовании признака этого заболевания от обоих родителей. Клиническая картина гомозиготной формы СКА четко выражена и обусловлена наличием двух основных синдромов – гемолитической нормохромной анемии и тромбозов разных сосудов.

СКА начинается отчетливо проявляться и обычно диагностируется через 6–8 мес после рождения ребенка. Именно в этот период фетальный Hb (HbF) начинает замещаться на HbS. HbF не содержит патологической β-цепи. Кроме того, высокий уровень HbF у маленьких детей после появления патологической цепи уменьшает серповидность из-за повышенного сродства к кислороду. Наиболее характерным симптомом СКА у маленьких детей является поражение костно-суставной системы: резкая болезненность суставов, припухлость стоп, кистей, голени. Эти изменения связаны с тромбозом сосудов, питающих кости. Часто наблюдаются асептические некрозы головок бедренной и плечевой костей. Тромбозы нередко обуславливают инфаркты легких.

Больные чаще высокого роста, худые, с искривленным позвоночником; нередко имеют башенный череп, измененные зубы, инфантилизм, иногда признаки евнухоидизма. Боли в животе могут имитировать разные заболевания брюшной полости. Частым осложнением СКА становятся нарушения зрения, связанные с изменениями сосудов сетчатки. Тромбозы сосудов приводят к развитию артериовенозных анастомозов; на сетчатке могут появляться периферические сосудистые и фиброзные пролифератив-

Рис. 1. Распространение аллели СКА: более темная окраска – большая частота встречаемости, наибольшая частота – около 15% (www.wikipedia.org).



ные изменения с участками черной пигментации. Кровоизлияния в стекловидное тело и отслоение сетчатки нередко приводят к слепоте.

На голених бывают язвы, особенно часто у больных СКА с Ямайки.

Тромбозы крупных сосудов приводят к инфарктам в почках, легких; нередко тромбозы сосудов мозга.

Селезенка у маленьких детей резко увеличена, однако в дальнейшем она уменьшается, и после 5 лет спленомегалия бывает редко. Это связано с «ауто-спленэктомией» в результате фиброза селезенки, часто поражаемой инфарктами. Печень при СКА также увеличена. У взрослых мужчин возможен приапизм, по всей вероятности, из-за серповидных эритроцитов в пещеристых телах. Это, в свою очередь, усиливает гипоксию и образование серповидных эритроцитов.

Симптомы и течение

Острая симптоматика СКА может знаменовать начало заболевания или свидетельствовать о выраженном его обострении. При выраженных острых проявлениях может наступить летальный исход. В основе острой симптоматики СКА лежит окклюзия кровеносных сосудов, обусловленная взаимодействием серповидных эритроцитов с тромбоцитами, эндотелиальными клетками, белками свертывающей системы крови и формированием под влиянием этих процессов микротромбов, тяжелой тканевой гипоксии, инфарктов.

Основные острые проявления

Основные острые проявления СКА следующие:

1. Желтуха (лимонно-желтый цвет кожи).
2. Рецидивирующие приступы интенсивных болей в области спины, живота (преимущественно в области печени и желчного пузыря), длинных трубчатых костей (оссалгии в области костей бедра, голени, реже плеча и предплечья, обусловленные ишемией костной ткани и даже ее некрозом); нередко наблюдаются боли в суставах, припухлость стоп, кистей, голени – серповидно-клеточный дактилит.
3. Острый грудной синдром (боли в грудной клетке, одышка, иногда кровохаркание, физикальная симптоматика очаговой или сливной пневмонии, иногда шум трения плевры); эта симптоматика обусловлена тромбозом ветвей легочной артерии, и ее необходимо дифференцировать с клинической картиной при тяжелой пневмонии.

4. Острый неврологический синдром (клиническая картина инсульта, нередко судороги, транзиторные ишемические атаки).
 5. Внезапное резкое снижение остроты зрения в связи с нарушением кровотока в сосудах сетчатки (кровоизлияния, тромбозы, отслойка сетчатки).
 6. Изменения со стороны мочеполовой системы (приапизм, макрогематурия, некроз сосочков почек, сопровождающийся резкими болями в поясничной области, лихорадкой, гематурией и осложняющийся острой почечной недостаточностью; тромбоз сосудов почек, проявляющийся интенсивными болями в поясничной области, артериальной гипертензией, макрогематурией).
 7. Быстрое увеличение селезенки за счет так называемого секвестрационного криза. Он наблюдается главным образом у детей раннего возраста и обусловлен острым накоплением большого объема крови в селезенке и в меньшей мере – в печени.
- Клинически секвестрационный криз проявляется резким увеличением селезенки, интенсивными болями в левом подреберье, значительным падением артериального давления (АД), появлением холодного пота, похолоданием кистей и стоп, тахикардией. У детей старше 5 лет селезенка редко оказывается увеличенной, она прогрессивно уменьшается в связи с развитием в ней фиброза. Если спленомегалия сохраняется, опасность развития секвестрационных кризов особенно велика у детей старшего возраста – резкое уменьшение содержания Hb, эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов при развитии апластического криза. При анализе миеограммы можно констатировать состояние переходящей депрессии гемопоэза, что обусловлено костномозговым разрушением эритрокариоцитов и других форменных элементов. Существует точка зрения, что наиболее часто это связано с влиянием на костный мозг парвовируса В19 (этот вирус является тропным к предшественникам эритроцитов), пневмококков, сальмонелл, вируса Эпштейна–Барр.
8. Лихорадка, падение уровня Hb и количества эритроцитов, лейкоцитоз, появление черной мочи – при развитии гемолитического криза.
 9. Сильные боли в околопупочной области, иногда кровавый стул при развитии абдоминального болевого синдрома, обусловленного тромбозом мезентериальных сосудов.

Хронические проявления

Клиническая симптоматика персистирующего хронического течения СКА обусловлена наличием хронического гемолиза и повторяющимися время от времени эпизодами нарушения кровообращения в разных органах в связи с окклюзией соответствующих сосудов. Больные жалуются на общую слабость, желтушность кожи, одышку (в связи с рецидивирующими тромбозами легочной артерии и легочными инфарктами), боли в поясничной области, в костях, правом подреберье (в связи с развитием желчнокаменной болезни).

При осмотре обращает на себя внимание бледность с желтушным оттенком кожи разной степени выраженности. Больные высокого роста с признаками евнухоидизма (непропорционально длинные руки, широкий таз), худые, мышцы развиты плохо, позвоночник нередко искривлен, часто обнаруживается высокий башенный череп, определяется гипогонадизм.

В периоде обострения заболевания беспокоят боли в костях и суставах, отмечаются припухлость в обла-

сти суставов и ограничение движений. Значительное усиление костно-суставных проявлений наблюдается у больных в дождливую погоду, при повышенной влажности воздуха.

Характерным признаком заболевания являются хронические трофические язвы конечностей. Обычно они располагаются в области внутренней поверхности нижней трети голени и обусловлены венозными и капиллярными тромбозами. При исследовании сердечно-сосудистой системы выявляются тахикардия, кардиомегалия, клинические признаки правожелудочковой недостаточности (увеличенная болезненная печень, отеки нижних конечностей), что объясняется распространенными и рецидивирующими тромбозами мелких ветвей легочной артерии, ведущими к развитию легочной гипертензии. Нередко правожелудочковая недостаточность выражена значительно, появляется выраженный систолический шум в области мечевидного отростка, что указывает на развитие относительной трикуспидальной недостаточности. Реже развивается относительная недостаточность митрального клапана вследствие резкого расширения митрального кольца из-за дилатации левого желудочка. Достаточно часто у больных регистрируются разные нарушения сердечного ритма.

В ряде случаев возможно проявление ишемии миокарда в связи с развитием тромбоза в мелких ветвях коронарных артерий. Клиническая картина ишемии миокарда в этой ситуации проявляется типичными приступами стенокардии напряжения.

Поражение системы органов дыхания характеризуется рецидивирующими пневмониями, постепенным формированием очагового или диффузного пневмосклероза, что обусловлено также частыми тромбозами ветвей легочной артерии с последующим развитием инфарктов легких и инфарктных пневмоний.

Увеличение печени выявляется у 30–40% больных, а в периоды обострения заболевания (гемолитические кризы) гепатомегалия значительно более выражена. В связи с множественными стазами и тромбозами во внутриспеченочных сосудах, последующей ишемией и даже некрозами паренхимы формируется цирроз печени.

Селезенка увеличена и хорошо пальпируется на ранних стадиях заболевания, однако, как указывалось выше, в дальнейшем селезенка подвергается выраженному фиброзу вследствие частых инфарктов и перестает пальпироваться.

Характерным проявлением СКА является формирование камней в желчевыводящих путях с развитием клинической картины желчнокаменной болезни.

Нередко развиваются язвы желудка или кишечника в связи с тромбозами сосудов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Эти язвы не сопровождаются повышением кислотообразующей функции желудка, и для них не характерна связь с приемом пищи.

Многие больные жалуются на боли в поясничной области постоянного или приступообразного характера, сопровождающиеся повышением температуры тела, гематурией. Эта симптоматика обусловлена развитием неоднократно рецидивирующих инфарктов почек или пиелонефрита.

Поражение нервной системы у больных СКА обусловлено стазами форменных элементов и тромбозами в сосудах головного мозга. Чаще всего нарушения кровообращения локализуются в бассейне сред-

ней мозговой артерии. Клинические проявления определяются локализацией нарушения церебрального кровотока. Кроме того, наблюдаются признаки хронической энцефалопатии – головная боль, снижение памяти и интеллекта, появляется симптоматика поражения черепно-мозговых нервов и мозговых оболочек, развиваются парезы, параличи, судороги, полинейропатия и периферические невриты, нарушения речи.

Лабораторная диагностика и инструментальные исследования

Общий анализ крови. Анемия в большинстве случаев сравнительно небольшая. Содержание Hb 60–80 г/л. Цветовой показатель близок к единице.

Характерной особенностью СКА является обнаружение в периферической крови серповидных эритроцитов (дрепаноцитов), а также менискоцитов; обычно также присутствуют нормобласты. Также характерны базофильная пунктация эритроцитов, их мишеневидность.

Серповидные эритроциты представляют собой своеобразные клетки вытянутой формы, очень похожие на серп или листья растения остролист. Менискоциты напоминают по форме овсяное зерно или полумесяц.

При исследовании обычных препаратов крови серповидные эритроциты обнаруживаются редко. Во время гемолитического криза их количество увеличивается. Серповидность эритроцитов устанавливается после наложения жгута на основание пальца, из которого берут кровь. Путем наложения небольшого жгута на палец на 5 мин создаются венозный застой и гипоксемия. Затем из пальца берут кровь, делают мазок на предметном стекле и покрывают покровным стеклом, края которого обмазывают вазелином. Серповидные эритроциты появляются не сразу, обычно через 30–40 мин, а иногда даже через 24–48 ч.

Серповидность также устанавливают при пробе с метабисульфитом натрия. Для выполнения пробы на предметном стекле смешивают 1 каплю крови и 1–2 капли 2% водного раствора натриевой соли метабисульфита ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Смесь покрывают покровным стеклом, которое слегка прижимают. Просмотр препаратов производят сразу же после смешивания и через каждые 5 мин. При наличии HbS появляются серповидные эритроциты. Быстрая положительная проба наступает через 2 мин и наблюдается у гетерозигот – носителей HbS.

Метабисульфит натрия используется в качестве восстановителя, который добавляется к взятой из пальца крови для снижения в ней содержания кислорода. В условиях искусственно созданной гипоксемии легче образуются серповидные эритроциты.

Содержание ретикулоцитов в общем анализе крови обычно повышено, также увеличено количество эритрокариоцитов костного мозга, повышено содержание непрямого билирубина. СОЭ при СКА чаще всего в пределах нормы, так как серповидные эритроциты оседают медленнее, чем нормальные.

Во время гемолитического криза анемия становится более выраженной, увеличивается количество ретикулоцитов, отмечается нейтрофильный лейкоцитоз и гипертромбоцитоз.

При развитии апластического криза наряду с выраженной анемией наблюдается лейкопения, тромбоцитопения, резко снижается количество ретикулоцитов, вплоть до полного их исчезновения.

Продолжительность жизни эритроцитов (по данным радиоизотопных исследований с Cr^{51}) снижена, осмотическая стойкость – повышена. При гетерозиготной форме СКА продолжительность жизни эритроцитов нормальная.

Общий анализ мочи. У больных во время гемолитического криза обнаруживаются гемоглобинурия, гемосидеринурия, протеинурия, иногда цилиндрурия, характерна уробилинурия.

Биохимический анализ крови – характерна гипербилирубинемия вследствие высокого уровня неконъюгированного билирубина, возможно увеличение активности аминотрансфераз, повышение уровня γ -глобулинов, отмечается увеличение содержания железа. Для окончательного вывода о наличии СКА проводится электрофорез Hb. В эритроцитах больных с гомозиготной формой СКА в возрасте 1 года и более содержится 90% HbS, около 10% HbF и нормальное количество HbA₂, отсутствует HbA. При гетерозиготной форме заболевания обнаруживается HbS и HbA.

Миелограмма. В стерильном пунктате обнаруживается выраженная гиперплазия красного костного ростка, особенно выраженная во время гемолитического криза. При развитии апластического криза возможно сокращение эритроидного костного ростка.

Рентгенография костей. Обнаруживаются расширение костномозгового слоя и истончение кортикального слоя костей, остеопороз, а в случае присоединения инфекционного поражения костей – остеомиелит; характерно также развитие асептических некрозов головок бедренной и плечевой костей. Поражение позвонков у детей (остеопороз, сдавление тел позвонков) приводит к нарушению нормального роста костной ткани и искривлению позвоночника (кифосколиоз, лордоз).

Диагностические критерии гетерозиготной формы СКА

К критериям диагностики гетерозиготной формы относятся следующие:

1. Наследственный характер гемолитической анемии и принадлежность больных с СКА определенной этнической группе (жители Африки, Средиземноморья, Греции, Средней Азии).
2. Наличие нормохромной анемии с ретикулоцитозом, нормобластозом, ускорением СОЭ.
3. Обнаружение в периферической крови серповидных эритроцитов (дрепаноцитов). Для выявления серповидных эритроцитов применяются проба с метабисульфитом натрия и исследование крови после наложения жгута на палец.
4. Желтуха с неконъюгированной гипербилирубинемией.
5. Клинические проявления рецидивирующих поражений легких, почек, миокарда, нервной системы, желудка.
6. Развитие гемолитических, апластических, тромбоцитарных, секвестрационных, абдоминальных кризов.
7. Повышение осмотической стойкости эритроцитов.
8. Выявление HbS с помощью электрофореза Hb.

Выявление 4, 5 и 6-го критериев требует дифференциальной диагностики гомозиготной и гетерозиготной формы СКА.

Часто встречается сочетание гетерозиготной формы СКА с β -талассемией. Болезнь протекает значи-

Общий анализ крови						
Показатели	28.03.12	29.03.12	03.04.12	09.04.12	16.04.12	19.04.12
Лейкоциты, тыс./мкл	11,3	12,6	16,9	12,6	12,7	11,8
Эритроциты, млн/мкл	3,32	3,43	3,69	3,74	3,93	3,88
ЦП	0,69	0,69	0,70	0,74	0,73	0,75
Ретикулоциты, %	–	88	–	68		
Hb, г/л	76	79	86	92	95	97
Гематокрит, %	24,6	25,6	28,2	28,5	31,6	31,3
Ср. объем эритроцитов, фл	74	75	76	76	80	81
Ср. содержание Hb, пг	22,9	23,0	23,3	24,6	24,2	25
Тромбоциты, тыс./мкл	–	542		–		
Миелоциты, %		1,0		1		
Палочкоядерные, %	12,0	1	3	6	8	
Сегментоядерные, %	80	70	76	64	67	
Эозинофилы, %	0	0	0	3	2	
Базофилы, %	0	0	0	0	0	
Лимфоциты, %	5	21	17	17	21	
Моноциты, %	3	7	4	9	2	
СОЭ, мм/ч	67	68	60	53	50	50
	Анизоцитоз эритроцитов + смешанный	Анизоцитоз ++ Пойкилоцитоз		Анизоцитоз ++ Пойкилоцитоз ++		
Примечание. ЦП – цветовой показатель крови.						

Рис. 2. Серповидные эритроциты: исследование под микроскопом (www.wikipedia.org).



тельно мягче, чем гомозиготные формы этих анемий. Для сочетания β -талассемии с гемоглобинопатией S характерны значительное увеличение селезенки, выраженная гипохромия и мишеневидность эритроцитов. Тромботические осложнения бывают, но значительно реже, чем при СКА. При этой форме возможны приступы болей в суставах, сильные боли в животе. Дети отстают в физическом развитии. В эритроцитах обнаруживается значительное повышение уровня HbF. При сочетании СКА с β^0 -талассемией при электрофорезе Hb отсутствует HbA, а HbS может быть почти единственным Hb. При β^+ -талассемии, кроме HbS, HbA₂ и HbF, выявляется HbA.

Прогноз при СКА у большинства взрослых больных хороший, так как большая часть больных с СКА умирают в детстве. Прогноз благоприятного течения заболевания лучше при сочетании СКА с талассемией.

В данной статье мы приводим клинический случай первичного обнаружения и постановки диагноза СКА у взрослого пациента при стационарном наблюдении.

Клинический случай

Больной П. 53 лет поступил на стационарное лечение в ГКБ №19 г. Москвы с жалобами на выраженную слабость, боли в суставах, отеки голеней и стоп. Из анамнеза известно, что в течение длительного времени страдает повышением АД с максимальными цифрами 170/100 мм. рт. ст., при этом уменьшение АД ниже 130/80 мм. рт. ст. переносит плохо. По данным анамнеза, перенес острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в возрасте 43 и 46 лет. Страдает псориатическим артритом, по поводу чего принимает преднизолон в таблетках. Ухудшение самочувствия в течение нескольких недель, когда стало стойко повышаться АД и нарастать слабость. В поликлинике по месту жительства выявлена гипохромная анемия. Госпитализирован в ГКБ №19.

Состояние при поступлении средней тяжести. Тип лица и телосложения славянский. При опросе отвечает на вопросы с трудом, путается в ответах, речь изменена из-за перенесенных ОНМК. Инфантилен. Нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные с желтушным оттенком. Зубы изменены.

В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Границы сердца не расширены, тоны сердца приглушены. Ритм правильный. Частота сердечных сокращений 110 уд/мин. АД 140/80 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Отеки голеней и стоп, более выраженные на правой ноге.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Комментарий к анализу крови от 16.04.12: анизоцитоз ++, пойкилоцитоз ++ (стоматоциты, овалоциты, каплевидные эритроциты).

Комментарий к анализу крови от 19.04.12: анизоцитоз ++, пойкилоцитоз ++ (стоматоциты, овалоциты, шизоциты, единичные серповидные эритроциты); см. таблицу, рис. 2.

Коагулограмма от 10.04.12: протромбиновое время – 8,9 с; протромбиновая активность по Квику – 108%; международное нормализованное отношение – 0,95; активированное частичное тромбопластиновое время – 19,2 с; фибриноген (расч.) – 5,52 г/л.

Биохимический анализ крови от 29.03.12: белок общий – 70 г/л; альбумин – 35 г/л; билирубин общий – 12,20 мкмоль/л; билирубин связанный – 3,47 мкмоль/л; холестерин – 4,2 ммоль/л; глюкоза – 5,1 ммоль/л; триглицериды – 1,46 ммоль/л; мочевины – 6,3 ммоль/л; креатинин – 111 мкмоль/л; сывороточное железо – 5,8 мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 36 Ед/л (N 0–31); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 44 Ед/л (N до 32); γ -глутамилтрансфераза – 32 Ед/л; щелочная фосфатаза – 168 Ед/л; тимоловая проба – 1,1 ед. оптической плотности; α -амилаза – 121 Ед/л.

Биохимический анализ крови от 10.04.12: мочевины – 9,1 ммоль/л; креатинин – 204 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации – 51 мл/мин по Cockcroft–Gault); АСТ – 28 Ед/л (N 0–31); АЛТ – 38 Ед/л (N до 32); α -амилаза – 182 Ед/л.

Биохимический анализ крови от 16.04.12: общий холестерин – 4,5 ммоль/л; глюкоза – 5,6 ммоль/л; мочевины – 7,3 ммоль/л; креатинин – 160 мкмоль/л; АСТ – 30 Ед/л (N 0–31); АЛТ – 57 Ед/л (N до 32); α -амилаза – 192 Ед/л.

Общий анализ мочи 29.03.12: цвет – соломенно-желтый; прозрачность – полная; относительная плотность – 1011; реакция – 5,5; белок – 0,3 г/л; эпителий плоский – немного в п/зр.; лейкоциты – 2–3 в п/зр.; эритроциты неизмененные 0–1; цилиндры гиалиновые 0–1; слизь – умеренно.

Анализ мочи по Нечипоренко от 05.04.12: белок – 0,1 г/л; лейкоциты 1750 в 1 мл; эритроциты 500 в 1 мл.

Рентгеноскопия грудной клетки от 29.03.12: органы грудной клетки в пределах особенностей возраста.

Эхокардиография от 12.04.12. Аорта уплотнена, не расширена, 35 мм на уровне фиброзного кольца (N 22–28 мм). Аортальный клапан: створки не уплотнены, амплитуда раскрытия 18 мм (N 13–21 мм). Левое предсердие: 41 мм в парастеральной позиции (N до 40 мм). Межжелудочковая перегородка: – 12 мм (N до 11 мм). Задняя стенка – 10 мм (N до 11 мм). Конечный диастолический размер (КДР) – 56 мм (N до 55 мм). Конечный систолический размер (КСР) – 36 мм (N до 38 мм). Фракция выброса – 65% (N 55–75%). Митральный клапан: створки не уплотнены, движение противозадвижное. Трикуспидальный клапан не уплотнен. Правое предсердие – 45 мм (N до 30–50 мм). Правый желудочек (ПЖ): КДР – 39 мм (N 26–42 мм). Выносящий тракт ПЖ – 29 мм (N 14–30 мм). Свободная стенка ПЖ – 4 мм (N 3–5 мм). Легочная артерия – 21 мм (N 12–23 мм). Сепарации листков перикарда нет. Локальная сократимость (оценить в нижних сегментах не представляется возможным) в видимых зонах сохранена. Систолический поток: митральная регургитация 1-й степени. Диастолический поток: не определяется. *Заключение:* аорта уплотнена, не расширена. Аортальный клапан не уплотнен. Расширены минимально левые отделы. Митральный клапан не уплотнен. Митральная регургитация 1-й степени. Локальная сократимость в видимых зонах сохранена. Глобальная сократимость не нарушена. Незначительная гипертрофия левого желудочка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек от 30.03.12: УЗИ-признаки выраженных диффузных из-

менений паренхимы, кист почек, истончения паренхимы левой почки, двустороннего нефролитиаза.

УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости от 06.04.12. Заключение: УЗИ картина умеренной гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы; определяется мелкий узел в правой доле щитовидной железы.

Эзофагогастродуоденоскопия от 03.04.12. Луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) деформирована, слизистая гиперемирована, отечна; на передней стенке язвенный дефект продолговатой формы, до 1,5×1,0 см, выполнены белым фибрином, воспалительный вал выражен. *Заключение:* язва луковицы ДПК. Деформация луковицы ДПК. Бульбит. Поверхностный гастрит.

Эзофагогастродуоденоскопия от 18.04.12. *Заключение:* язва луковицы ДПК в стадии рубцевания. Деформация луковицы ДПК. Бульбит. Поверхностный гастрит.

Электrokardiография (ЭКГ). Ритм синусовый, правильный. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости – блокада правой ножки пучка Гиса. На серии ЭКГ без отрицательной динамики.

Консультация невролога. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии. Остаточные явления ОНМК по геморрагическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии.

Консультация гастроэнтеролога. Язвенная болезнь ДПК в фазе обострения. Жировая дистрофия печени.

Анализ данных:

- жалобы больного: на боли в костях и суставах, слабость;
- анамнестические данные: ранние нарушения мозгового кровообращения (без злокачественной гипертензии, без гиперхолестеринемии);
- данные осмотра: признаки гипоксически-дисциркуляторного синдрома, гепатомегалия;
- наличие «немой» язвы ДПК, выявленной только при эзофагогастродуоденоскопии;
- изменения в общем анализе крови: гиперретикулоцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз, на фоне снижения Hb.

На основании анализа перечисленных данных мы заподозрили гемолитическую анемию, по типу серповидно-клеточной гемоглобинопатии. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими гемоглобинопатиями, острыми постгеморрагическими анемиями.

От предложенной стеральной пункции больной отказался. Нами была проведена проба с наложением жгута на основание пальца больного, из которого взяли кровь. Известно, что путем наложения небольшого жгута на палец на 5 мин создается венозный застой и гипоксемия. После чего в анализе крови были выявлены серповидные эритроциты. После повторной пробы получены аналогичные результаты.

Предварительный диагноз: СКА, гетерозиготная форма. Анемия средней степени тяжести. Язвенная болезнь ДПК в стадии обострения. Артериальная гипертензия 2-й степени (по данным анамнеза). Остаточные явления ОНМК (2002 и 2005 г.). Псориатический артрит. Мочекаменная болезнь. Кисты почек. Хроническая болезнь почек III стадии (I стадия по Тарееву).

Больной получал стандартную терапию по поводу язвенной болезни ДПК и после рубцевания язвы был

выписан для дальнейшего обследования у гематолога по месту жительства. Для окончательного установления диагноза СКА больному рекомендовано проведение электрофореза Hb для выявления HbS и/или других его форм.

В связи с имеющимися в анамнезе тяжелыми заболеваниями – язвенной болезни ДПК, перенесенными недавно острыми нарушениями мозгового кровообращения (ишемического характера) с остаточными явлениями, что может быть следствием повышенной вязкости крови и тромбозов в микроциркуляторном русле характерных для СКА, проведение профилактических и лечебных мероприятий у данного больного после подтверждения диагноза может уменьшить риск развития летальных осложнений. Неинформированность самого больного и врачей об имеющейся у больного СКА может иметь необратимые последствия.

Лечение больного с СКА – трудная задача. Ведение больного с этим заболеванием по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3] включает в себя такие профилактические мероприятия, как:

- потребление жидкостей в большом количестве;
- здоровое питание;
- применение фолиевой кислоты;
- вакцинация и антибиотики для профилактики и лечения инфекций.

Взрослые больные с нетяжелой формой СКА нуждаются в лечении лишь в период кризов. Наиболее часто приходится бороться с тромботическими кризами. В первую очередь требуется адекватное обеспечение жидкостью. При гипоксических состояниях (например, пневмония), рекомендуется оксигенотерапия. Препарат гидроксочлорида (Гидрохлорид) в дозе 10–25 мг/кг массы тела – единственное одобренное лекарственное средство для предотвращения тромботических кризов у больных с СКА по результатам исследования The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (MSH), особенно при остром грудном синдроме, обусловленном тромбозом ветвей легочной артерии [6]. Известно и то, что данная терапия увеличивает риск усиления анемии, угрожающих жизни инфекций и развития онкологических заболеваний [14]. Несколько исследований показали эффективность применения новых низкомолекулярных гепаринов (Тинзапарин) [13], антиагрегантов (Прасургель) [7], Эпифибатида (антагониста $\alpha\text{IIb}/\beta_3$ -рецепторов тромбоцитов) – показано уменьшение активации тромбоцитов и увеличение микроциркуляторной вазодилатации у больных с СКА [12], коротких курсов симвастатина [10].

В настоящее время проходит III фазу клинических исследований антагонист рецептора ADORA_{2B} аденозина (Регаденозон), так как было доказано в экспериментальных работах, что именно через этот рецептор аденозин стимулирует выработку серповидноклеточных эритроцитов [9]. Также доказано, что через этот рецептор аденозином стимулируется цитолитическая активность NK-клеток (Т-лимфоцитов – есте-

ственных киллеров) при развитии острых ишемических осложнений – инсульта, инфаркта миокарда [15]. Проходит клинические исследования и ингибитор клеточной адгезии GMI-1070 с целью уменьшить вазоактивные тромботические осложнения у больных с СКА [4, 5]. Внутривенная инфузия данного препарата, как было показано в недавних исследованиях, приводит к снижению адгезии и активации нейтрофилов, ингибированию Е-селектина и эндотелиального Р-селектина, играющих центральную роль в нарушении микроциркуляторного кровотока при СКА [8, 11]. Таким образом, несмотря на наметившиеся пути к эффективной патогенетической терапии, симптоматическая терапия, связанная с проявлениями клинических синдромов, остается на настоящий момент ведущей в лечении СКА.

Литература

1. Воробьев А.И. Серповидноклеточная анемия. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Медицина, 1985; 2: 86–9.
2. Окорочков А.Н. Гемолитические анемии. В кн.: Диагностика болезней внутренних органов. М.: Медицинская литература, 2006; 4: 112–204.
3. Серповидноклеточная анемия и другие гемоглобинопатии. ВОЗ. Информационный бюллетень. 2011; с. 308.
4. Chang J, Patton JT, Sarkar A et al. GMI-1070, a novel pan-selectin antagonist, reverses acute vascular occlusions in sickle cell mice. *Blood* 2010; 116 (10): 1779–86.
5. Chase S, Thackray H, Magnani JL, Wun T. Inhibition of E-Selectin Inflammatory Function by the Glycomimetic GMI-1070. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118 (21): 851.
6. Charache et al. The effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317–22.
7. De Franceschi L, Cappellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37 (3): 226–36.
8. Gulsaeva DR, Parkerson JB, Yerigenabally SD et al. Inhibition of cell adhesion by anti-P-selectin aptamer: a new potential therapeutic agent for sickle cell disease. *Blood* 2011; 117 (2): 727–35.
9. Haas Michael J. Two edges of sickle cell disease. *Science-Business eXchange* 2011; 4 (3): 3–5.
10. Hoppe C, Kuypers F, Larkin S et al. A pilot study of the short-term use of simvastatin in sickle cell disease: effects on markers of vascular dysfunction. *Br J Haematol* 2011; 153 (5): 655–63.
11. Kuttar A, Ataga KI, McMahon L et al. A potent oral P-selectin blocking agent improves microcirculatory blood flow and a marker of endothelial cell injury in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2012; 87 (5): 536–9.
12. Lee SP, Ataga KI, Zayed M et al. Phase I study of eptifibatide in patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2007; 139 (4): 612–20.
13. Qari MH, Aljaouni SK, Alardawi MS et al. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. *Thromb Haemost* 2007; 98 (2): 392–6.
14. Vichinsky E. Emerging A therapies in hemoglobinopathies: agonists, antagonists, antioxidants, and arginine. *ASH Education Book* 2012; 1: 271–5.
15. Wallace KL, Linden J. Adenosine A2A receptors induced on iNKT and NK cells reduce pulmonary inflammation and injury in mice with sickle cell disease. *Blood* 2010; 166: 5010–20.

Правила предоставления рукописей к публикации в журнале «CardioСоматика» (Кардиосоматика)

Уважаемые коллеги! **Журнал РосОКР «CardioСоматика» (Кардиосоматика)** **готов принимать статьи к публикации**

I. Общие требования к предоставляемым материалам

1. Статья должна соответствовать профилю и уровню научных публикаций журнала.
2. Язык публикуемых статей – русский.
3. Объем статьи не должен превышать 14 страниц (30 000 знаков). Список литературы следует ограничивать основными источниками (желательно не более двадцати).
4. Очередность публикации статей определяет редакция.
5. Статьи публикуются при положительном решении редакции. Автор может получить мотивированный отказ в публикации от главного редактора журнала по телефону или электронной почте.
6. К рассмотрению принимаются статьи, направленные в редакцию:
 - на электронном носителе (дискета, CD, DVD, флеш-диск);
 - посредством электронной почты по адресу: aronovdm@mail.ru проф. Д.М.АроновуПредоставление статьи на бумажном носителе не обязательно. Статьи, CD-диски и другие электронные носители не возвращаются.
7. Статья предоставляется в виде единого файла, включающего рисунки, таблицы, список литературы, резюме с ключевыми словами. Формат файла MS Word или rtf. Желательно использование популярных шрифтов (Times New Roman, Arial и т.д.), размер шрифта 12, межстрочный интервал полуторный. Таблицы следует оформлять средствами MS Word непосредственно в статье. Название графического материала необходимо приводить в ссылке на него, а нумерацию производить арабскими цифрами.
По умолчанию графические материалы будут напечатаны в черно-белом исполнении, по возможности – в цвете.
8. Титульный лист должен содержать фамилию, имя и отчество автора; ученые степени, звания, должность и место работы; контактную информацию (почтовый адрес с индексом, телефон, адрес электронной почты). Если авторов несколько, необходимо указать информацию о каждом авторе.
9. Авторы несут ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.
10. Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных.
11. Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, нанесенный публикацией статьи.
12. Научные статьи на усмотрение редакции могут быть подвергнуты независимой экспертизе (рецензированию). Рецензенты – специалисты ведущих российских клиник и институтов, доктора медицинских наук.

II. Требования ВАК к публикациям

Необходимо предоставить (дополнительно к вышеописанному):

- краткую аннотацию статьи на русском языке;
- перечень ключевых слов на русском языке.

В конце статьи обязателен библиографический список. Его оформление должно соответствовать ГОСТ 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

В случае невыполнения указанных требований редакция оставляет за собой право отказать в публикации статьи.

