ISSN 2221-7185

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий у пациентов с ожирением

Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности

Значение амлодипина (Норваска) в кардиологии

Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемически-реперфузионном повреждении

СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Функциональная значимость вазомоторной дисфункции артерий в клинической оценке миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена

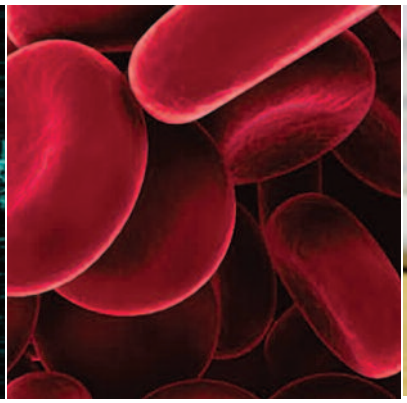
Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию

Депрессивные расстройства в кардиологии

Первичный спонтанный пневмоторакс как проявление дисплазии соединительной ткани (обзор литературы)

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Применение лерканидипина в терапии артериальной гипертензии



MEDIAMEDICA

№2 2014

CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№2, том 5, 2014

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.
Рег. 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.hpmp.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. 2014 г.

объединённая редакция

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

MEDIAMEDICA

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, Е.Д. Кандина, А.С. Баринова
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 допускаются 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

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

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

Deputy Editor-in-Chief
Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Редакционная коллегия
Арутюнов Г.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бузиашвили Ю.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф., акад. РАН
Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Довгалевский П.Я. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.
Иоселиани Д.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН
Задионченко В.С. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Карпов Р.С. (Томск) – д-р мед. наук, проф., акад. РАН
Лазебник Л.Б. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Мартынов А.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф., акад. РАН
Никитин Ю.П. (Новосибирск) – д-р мед. наук, проф., акад. РАН
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. РАН

Editorial Board
Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)
Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician of Russian Academy (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 (Tomsk)
Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)
Prof. Martynov A.I., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician of Russian Academy (Novosibirsk)
Prof. Ruda M.Ya., MD (Moscow)
Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)
Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow)
Prof. Shestakova M.V., Associate Member of Russian Academy (Moscow)

Редакционный совет
Болдуева С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Галявич 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.
Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Кухарчук В.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН
Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.
Мазаев В.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Никулина С.Ю. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.
Перова Н.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Репин А.Н. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Сыркин А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, 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.

Editorial Council
Prof. Bolduevа S.A., MD (Moscow)
Prof. Britov A.N., MD (Moscow)
Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)
Prof. Garganeeva A.A., MD (Tomsk)
Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)
Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)
Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)
Prof. Kukharchuk V.V. Associate Member of Russian Academy (Moscow)
Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)
Prof. Mazaev V.P., MD (Moscow)
Prof. Nucoulina S.Yu., MD (Krasnoyarsk)
Prof. Perova N.V., MD (Moscow)
Prof. Repin A.N. (Tomsk)
Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)
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)

Международная редакционная коллегия
Belardinelli R. (Анкона, Италия) – проф.
Burgarella F. (Бергамо, Италия) – проф.
Downey H.F. (Техас, США) – проф.
Manukhina E.B. (Техас, США) – проф.
Suceveanu M-C. (Ковасна, Румыния) – проф.
Tenenbaum A. (Тель-Авив, Израиль) – проф.
Vasiliauskas D. (Каунас, Литва) – проф.

International Editorial Board
Prof. Belardinelli R., MD (Ancona, Italy)
Prof. Burgarella F., MD (Bergamo, Italy)
Prof. Downey H.F., MD (Texas, USA)
Prof. Manukhina E.B., MD (Texas, USA)
Prof. Suceveanu M-C., MD (Covasna, Romania)
Prof. Tenenbaum A., MD (Tel-Aviv, Israel)
Prof. Vasiliauskas D., MD (Kaunas, Lithuania)

Журнал включен в перечень научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК РФ
Представлен в Российском индексе научного цитирования
Электронная версия: www.con-med.ru, www.rosokr.ru и на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Содержание

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий у пациентов с ожирением
Н.Г.Веселовская, Г.А.Чумакова, О.В.Гриценко, Н.Г.Миронова 5
Predictors of development of cardiovascular events after stenting of coronary arteries at patients with obesity
N.G.Veselovskaya, G.A.Chumakova, O.V.Gritsenko, N.G.Mironova

Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности
Л.В.Бетуганова, А.А.Эльгаров, М.Б.Байсултанова, М.А.Эльгаров, М.А.Калмыкова 10
Myocardial infarction – frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation
L.V.Betuganova, A.A.Elgarov, M.B.Baysultanova, M.A.Elgarov, M.A.Kalmykova

Значение амлодипина (Норваска) в кардиологии
Д.М.Аронов 15
The role of amlodipine (Norvasc) in cardiology
D.M.Aronov

Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемически-реперфузионном повреждении
М.Г.Глезер, Е.И.Асташкин, М.В.Новикова 24
The mechanism of action of metabolic cytoprotector trimetazidine in acute ischemia-reperfusion injury
M.G.Glezer, E.I.Astashkin, M.V.Novikova

СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Функциональная значимость вазомоторной дисфункции артерий в клинической оценке миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена
И.П.Татарченко, Н.В.Позднякова, А.Г.Мордовина, О.И.Морозова 31
The functional significance of vasomotor arteries dysfunction in the clinical assessment of myocardial ischemia in case of carbohydrate metabolism disorder
I.P.Tatarchenko, N.V.Pozdnyakova, A.G.Mordovina, O.I.Morozova

Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию
И.И.Чукаева, И.В.Комарова, А.В.Кравченко, Т.Е.Кушакова 36
The role of HIV-infection in the development risk factors of cardiovascular diseases in naXve HIV-infected patients and HIV-infected patients on antiretroviral therapy
I.I.Chukayeva, I.V.Komarova, A.V.Kravchenko, T.E.Kushakova

Депрессивные расстройства в кардиологии
А.А.Евсюков, М.М.Петрова, Н.П.Гарганеева, Д.С.Каскаева 40
Depressive disorders in cardiology
A.A.Yevsyukov, M.M.Petrova, N.P.Garganeeva, D.S.Kaskaeva

Первичный спонтанный пневмоторакс как проявление дисплазии соединительной ткани (обзор литературы)
Л.Т.Пименов, М.Ю.Сметанин, В.В.Ремняков, С.В.Суслонова 43
Primary spontaneous pneumothorax as a manifestation of connective tissue dysplasia (literature review)
L.T.Pimenov, M.Yu.Smetanin, V.V.Remnyakov, S.V.Suslonova

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Применение лерканидипина в терапии артериальной гипертензии
Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов, В.С.Задионченко, С.И.Варенцов 46
Application of lercanidipine in the treatment of hypertension
G.G.Shehyan, A.A.Yalymov, V.S.Zadionchenko, S.I.Varentsov

Предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий у пациентов с ожирением

Н.Г.Веселовская[1,2], Г.А.Чумакова[1,3], О.В.Гриценко[1,3], Н.Г.Миронова[2]
[1]ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, Кемерово;
[2]КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул;
[3]ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул

Резюме. *Цель исследования.* Изучить предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) после стентирования коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне ожирения.
Материалы и методы. В исследование были включены 186 мужчин (54,4±9,1 года) с ИБС на фоне ожирения в период их плановой подготовки к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) со стентированием. Проспективное наблюдение велось в течение 1 года после ЧКВ. Всем пациентам проводились лабораторное исследование с определением основных и дополнительных метаболических факторов риска и эхокардиография с определением толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ). *Результаты.* ССС были зарегистрированы у 58 (31,3%) пациентов. Совокупностью предикторов ССС по результатам дискриминатного анализа стали липопротеин (а) – ЛП(а), лептин, глюкоза крови, интерлейкин-6, цифры диастолического артериального давления и индекс распространенности коронарного атеросклероза по шкале Gensini. Показатель тЭЖТ представил взаимосвязь с риском неблагоприятного исхода. *Заключение.* Определение дополнительных параметров липидного спектра, углеводного обмена, провоспалительной активности плазмы, нейрогуморальной активности висцерального жира и степени эпикардиального ожирения необходимо с целью формирования группы высокого риска осложнений и проведения профилактики факторов риска перед проведением плановой реваскуляризации миокарда.
Ключевые слова: коронарное стентирование, ожирение, факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения.

Predictors of development of cardiovascular events after stenting of coronary arteries at patients with obesity

N.G.Veselovskaya[1, 2], G.A.Chumakova[1, 3], O.V.Gritsenko[1, 3], N.G.Mironova[2]
[1]Cardiovascular diseases research institute, Kemerovo;
[2]Altai regional cardiological dispensary, Barnaul;
[3]Altai State medical university, Barnaul

Summary. *Aim.* Study predictors of development of cardiovascular events after stenting of coronary arteries at patients with the coronary heart disease (CHD) with obesity.
Material and methods. The study population included 186 (54,4±9,1 years) patients with coronary artery disease (CAD) and obesity undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with bare-metal stenting and at least 12 months of follow. The all patients research main and additional metabolic risk factors and epicardial fat thickness (EFT) with determination of echocardiography. Cardiovascular events were registered at 58 (31%) patients. The lipoprotein a – LP(a), leptin, blood glucose, interlaken-6, diastolic arterial pressure and index prevalence of coronary atherosclerosis on Gensini scale became predictors of cardiovascular events. The indicator of EFT showed interrelation with risk of a cardiovascular events. *Conclusion.* Determination of additional parameters of a lipid profile, carbohydrate metabolism, pro-inflammatory activity of plasma, neurohumoral activity of visceral fat and degree of epicardial adiposity is necessary for the purpose of formation of group of high risk of complications and carrying out prevention of risk factors before carrying out a coronary revascularization.
Key words: coronary stenting, obesity, risk factors, cardiovascular complications.

Сведения об авторах
Веселовская Надежда Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАН, врач КГБУЗ АККД. E-mail: nadezhda100@rambler.ru
Чумакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной и поликлинической терапии ГБОУ ВПО АГМУ, вед. науч. сотр. отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru
Гриценко Олеся Валерьевна – аспирант каф. госпитальной и поликлинической терапии ГБОУ ВПО АГМУ, науч. сотр. отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ. E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru
Миронова Надежда Геннадьевна – зав. отд-нием КГБУЗ АККД. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий (КА) являются эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). До настоящего времени остается актуальной проблема риска развития рестеноза КА после стентирования [1]. Один из важных факторов сердечно-сосудистого риска – ожирение. Известно, что при увеличении массы тела гиперплазия и гипертрофия адипоцитов происходят не только в подкожно-жировой клетчатке абдоминальной области, но и в эктопических жировых депо, в том числе эпикардиальном [2]. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) является гормонально-активной, вырабатывает десятки биологически активных веществ, оказывающих провоспалительное, проатерогенное, протромбогенное влияние на КА через пара-

кринные механизмы [3]. Выявлено, что у пациентов с ИБС после аортокоронарного шунтирования определяются более низкие концентрации адипонектина и более высокие концентрации интерлейкина (ИЛ)-6 в ЭЖТ в сравнении с пациентами без ИБС, оперированными по поводу патологии клапанного аппарата [4]. К настоящему времени связь эпикардиального ожирения и других метаболических факторов с прогнозом после стентирования КА остается мало изученной.

Цель исследования. Изучить предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) после стентирования КА у пациентов с ИБС на фоне ожирения.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБОУ ВПО АККД (Барнаул) в период с 2009 по 2012 г. В исследование включали всех пациентов со стенокардией напряжения II–IV функциональных классов и общим ожирением 1–3-й степени, индексом массы тела (ИМТ) ⩾30 кг/м², поступивших в диспансер для планового проведения ЧКВ со стентированием КА. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом типа 2 и тяжелой сопутствующей патологией.

В исследование были включены 186 мужчин (средний возраст 54,4±9,1 года), период наблюдения после стентирования составил 9,4±1,2 мес. Решение о проведении ЧКВ принималось на основании клинических данных и результатов коронароангиографии (КАГ), выполненной до начала настоящего исследования. По результатам КАГ был рассчитан индекс распространенности коронарного атеросклероза (ИКА) по методике, описанной G.Gensini и соавт. (1990 г.). При расчете этого показателя выделялись 8 сегментов КА: 1) основной ствол левой КА; 2) передняя нисходящая артерия; 3) крупная диагональная ветвь левой КА; 4) первая септальная ветвь левой КА; 5) огибающая артерия; 6) крупная ветвь тупого края или желудочковая ветвь; 7) правая КА; 8) задняя нисходящая ветвь. Определялось, какая часть сегмента (по протяженности) поражена атеросклерозом (независимо от степени стеноза), затем это значение умножалось на коэффициент, присвоенный каждому из сегментов. Индексы распространенности изучаемых сегментов складывались, и, соответственно, общий ИКА принимал значение от 0 до 100%, а также косвенно отражалась степень поражения коронарного дерева атеросклерозом [5].

ЧКВ со стентированием одной КА проводилось в плановом порядке на ангиокомплексе Integris 3000 (Phillips, Голландия) стентами без лекарственного покрытия Sinus (Россия). После ЧКВ наблюдение пациентов было продолжено в амбулаторных условиях в кабинете восстановительного лечения поликлинического отделения диспансера. С целью оценки исходов реваскуляризации наблюдение проводилось на протяжении 1 года (9,4±1,2 мес). Пациенты приглашались на прием с периодичностью 1 раз в 3 мес или в любой срок при ухудшении состояния здоровья.

За сердечно-сосудистые исходы в исследовании принимались: развитие острого коронарного синдрома, повторная реваскуляризация миокарда (аортокоронарное шунтирование или ангиопластика со стентированием), рестенозы в зоне стентирования или новые стенозы с появлением клиники стабильной стенокардии или безболевой ишемии миокарда, а также смерть от сердечно-сосудистых причин. Рестенозом КА считали значимое (⩾50%) сужение просвета сосуда в месте вмешательства. Диагностика рестенозов и новых стенозов КА проводилась при повторной КАГ у пациентов с возобновлением болевого синдрома в грудной клетке и/или появлением признаков ишемии миокарда на электрокардиограмме при проведении теста с физической нагрузкой.

При включении в исследование измеряли рост и массу тела пациента, рассчитывали ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост (м²). При ИМТ ⩾30 кг/м² диагностировалось общее ожирение (Всероссийское научное общество кардиологов – ВНОК, 2009) [6], при окружности талии (ОТ) ⩾80 см у женщин и ⩾94 см – у мужчин – абдоминальное ожирение (ВНОК, 2009) [6]. До проведения ЧКВ у всех пациентов определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), глюкозы. Определение липопротеина (а) – ЛП(а), аполипопротеина В (АпоВ) и аполипопротеина А-1 (АпоА-1) проводилось с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации, усиленной полиэтиленгликолем при 340 нм. Для определения уровня ЛП(а), АпоВ и АпоА-1 использовались наборы ThermoFisher. С целью оценки инсулинорезистентности проводилось определение инсулина и индекса HOMA-IR по формуле: [инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза крови натощак (ммоль/л)]/22,5. Уровень лептина, адипонектина и резистина, а также концентрацию ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы BioSource, Бельгия). До проведения ЧКВ всем пациентам производили суточное мониторирование артериального давления (АД) с помощью аппарата TM-2421 (A & D, Япония) с регистрацией среднесуточных цифр систолического и диастолического АД (САД/ДАД) [7]. Нагрузочные тесты проводились методом велоэргометрии на аппарате Burdick (Siemens, Германия). Положительным результат теста считался при появлении ишемических изменений на электрокардиограмме в виде депрессии *ST*⩾1 мм в двух смежных отведениях и/или появлении типичного ангинозного приступа.

Эпикардиальное ожирение оценивалось методом трансторакальной эхокардиографии в В-режиме на аппарате Vivid 5 (General Electrics, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Толщина ЭЖТ (тЭЖТ) измерялась в левой стандартной парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии максимально перпендикулярно фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир [8].

Статистический анализ данных выполнен в центре «Биостатистика» (e-mail: leo.biostat@gmail.com). Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов Statistica 10 и SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. Дескриптивные статистики в тексте представлены как M±SD, где M – среднее, а SD – стандартное отклонение, при нор-

Таблица 1. Сравнительная характеристика мужчин с разными исходами после ЧКВ

ФР \ Группы	ССС (+), n=58	ССС (-), n=127	*p*
Возраст, лет	56,1±8,4	55,4±6,5	0,499
ИМТ, кг/м^2	34 (30,5; 38)	34 (32;37)	0,913
ОТ, см	95 (91; 102)	95 (93; 99)	0,516
САД, мм рт. ст.	150 (130; 160)	150 (130; 156)	0,317
ДАД, мм рт. ст.	90 (80; 100)	90 (80; 100)	0,252
ОХС, ммоль/л	5,41±0,87	5,42±1,2	0,982
ЛПВП, ммоль/л	0,98 (0,9; 1,2)	0,97 (0,88; 1,09)	0,193
ЛПНП, ммоль/л	3,3 (2,3; 4,0)	3,2 (2,0; 4,0)	0,372
ТГ, ммоль/л	1,9 (1,6; 2,3)	1,8 (1,5; 2,3)	0,627
АпоА-1, г/л	1,1 (0,9; 1,3)	1,2 (0,9; 1,3)	0,258
АпоВ, г/л	1,2 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,3)	0,539
ЛП(а), мг/л	**450 (280; 600)**	**276 (167; 450)**	**<0,001**
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,8; 6,6)	5,3 (4,7; 5,9)	0,123
Инсулин, мкМЕ/мл	**8,1 (4,8; 16,1)**	**5,7 (2,0; 11,6)**	**0,021**
HOMA-IR	**2 (1,1; 4,2)**	**1,3 (0,5; 2,9)**	**0,014**
тЭЖТ, мм	**7,0 (5,0; 9,0)**	**5,0 (4,0; 8,0)**	**0,013**
ФНО-α, пг/мл	6,0 (4,3; 12,2)	7,0 (5,3; 10,5)	0,246
ИЛ-6, пкг/мл	**9,2±5,2**	**6,1±5,3**	**<0,001**
Лептин, нг/мл	**13,3 (8,6; 18,9)**	**9,6 (6,7; 14,7)**	**<0,001**
Адипонектин, мкг/мл	8,0 (5,3; 13,1)	8,9 (5,5; 14,3)	0,226
Резистин, нг/мл	10,0 (5,6; 15,7)	8,0 (5,6; 12,9)	0,223
ИКА, %	**31,0±8,8**	**27±7,2**	**0,002**

Примечание. Здесь и далее в табл. 3. ССС (+)/(-) – группы пациентов с наличием или отсутствием ССС; *p* – уровень достигнутой статистической значимости при сравнении мужчин в группах ССС (+) и ССС (-).

мальном распределении признака; и как Me (НКв; ВКв), где Me – медиана, НКв – нижний квартиль; ВКв – верхний квартиль, при ненормальном распределении признака. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. При проведении частотного анализа использовался тест Пирсона Хи-квадрат. Для изучения взаимосвязи между одним качественным признаком (ССС), выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных признаков использовался метод дискриминантного анализа с пошаговым алгоритмом включения предикторов. Результаты дискриминантного анализа представлены набором коэффициентов дискриминантных функций, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также таблицами переклассификации анализируемых наблюдений с помощью дискриминантных функций.

Результаты

Оценить исходы ЧКВ со стентированием удалось у 185 пациентов, 1 пациент выпал из исследования в связи с потерей контакта с ним.

За период наблюдения ССС произошли у 58 (31,3%) человек, при этом у 1 пациента регистрировалось от одного до трех ССС. Так, были зарегистрированы 1 (0,5%) случай внезапной смерти, 6 (3,2%) случаев острого коронарного синдрома, 10 (5,4%) случаев повторной реваскуляризации, 52 (28%) случая возобновления клиники стабильной стенокардии или безболевой ишемии, в том числе 32 (17,3%) случая были связаны с рестенозом в зоне стента. В зависимости от наличия осложнений все больные были разделены на группы: *группа ССС (+)* – 58 человек и *группа ССС (-)* – 127 больных.

Сравнительная характеристика пациентов в группах в зависимости от наличия или отсутствия ССС представлена в табл. 1.

Сравнительный анализ групп показал, что мужчины в сравниваемых группах не отличались по возрасту (см. табл. 1). Анализ показателей ожирения выявил различия между группами только по значению тЭЖТ, которая была выше в группе ССС (+). Значимых различий средних значений ИМТ и ОТ в группах сравнения выявлено не было. У мужчин с разными исходами ЧКВ не было отмечено статистически значимых различий исходных среднесуточных цифр САД и ДАД, а также значений основных показателей липидного спектра крови. В группе пациентов с развитием ССС в течение 1 года после стентирования были выявлены более высокие исходные показатели ЛП(а). При оценке углеводного обмена было обнаружено, что у пациентов с ССС (+) более высокие показатели инсулина и индекса HOMA-IR. Кроме того, установлено, что у мужчин с ССС (+) исходно были более высокие значения концентрации ИЛ-6, чем у мужчин в группе ССС (-). При анализе уровня адипокинов было выявлено, что у мужчин в группе ССС (+) отмечались более высокие значения уровня лептина. Наблюдалась тенденция к более низким показателям адипонектина и более высоким показателям резистина, но различия были статистически незначимыми. В группе с ССС были более высокие значения ИКА, характеризующие степень тяжести поражения коронарного русла.

Предикторы неблагоприятного исхода после ЧКВ со стентированием у пациентов с ожирением

Далее нами для оценки связи изучаемых факторов риска (ФР) с развитием ССС был проведен дискрими-

Таблица 2. Предикторы ССС, включенные в дискриминантную функцию у мужчин

n=185	Discriminant Function Analysis Summary Step 6, ССС (2 группы) Wilks' Lambda: 0,73166 approx. F(6,177)=10,819 *p*<0,0000					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,177)	*p*-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
ЛП(а)	0,803868	0,910174	17,46828	0,000046	0,984439	0,015561
Лептин	0,776186	0,942635	10,77157	0,001242	0,890622	0,109378
ИКА	0,747448	0,978877	3,81940	0,052238	0,928061	0,071939
Глюкоза	0,756630	0,966998	6,04063	0,014943	0,947009	0,052991
ИЛ-6	0,757624	0,965730	6,28104	0,013106	0,838521	0,161479
ДАД	0,750821	0,974481	4,63522	0,032676	0,881001	0,118999

Примечание. Wilks'Lambda – лямбда Уилкса, Partial Lambda – частная лямбда Уилкса, F-remove – F-включение, *p*-value – уровень статистической значимости, Toler. – толерантность, 1-Toler. (R-Sqr.) – R-квадрат.

Таблица 3. Таблица переклассификации

Группа	Классификационная матрица		
	Процент переклассификации	ССС (+), *p*=0,30978	ССС (-), *p*=0,69022
ССС (+)	53,44828	31	27
ССС (-)	88,18898	15	112
Общий процент	77,29729	46	139

нантный анализ с пошаговым алгоритмом включения предикторов.

При проведении дискриминации с целью анализа взаимосвязи количественных ФР с развитием ССС в течение 1 года после стентирования у мужчин было использовано 6 шагов, в результате которых были включены предикторы в дискриминантную функцию. Пошаговое включение предикторов приведено в табл. 2.

Таким образом, наиболее неблагоприятной совокупностью предикторов, связанных с ССС после стентирования у пациентов с ожирением, стали: ЛП(а), лептин, ИКА, глюкоза, ИЛ-6 и цифры ДАД.

При анализе таблицы переклассификации выявлено, что общий процент правильной переклассификации составил 77%, это является хорошим результатом. При использовании совокупности 6 предикторов, включенных у мужчин в дискриминантную функцию, правильно квалифицирован был 31 (53%) пациент с ССС (+) из 58 случаев реально возникших ССС в течение 1 года (табл. 3).

Обсуждение

В проведенном исследовании ССС в течение 1 года возникли у 31,3% мужчин. Эти данные подтверждаются другими исследованиями, проведенными ранее. Так, в одном из них смертность через 6 мес после ангиопластики составила 0,52% у мужчин, рестенозы возникали в 27,6% случаев [9]. При анализе ССС в нашем исследовании было выявлено, что 55% всех осложнений связано с рестенотическим процессом в зоне стентирования.

Эпикардиальный жир имеет тесные анатомические связи с миокардом, кроме того, обладает гормональной активностью [2]. Нами была выявлена связь показателя эпикардиального ожирения – тЭЖТ с возникновением ССС. Доказано, что количество эпикардиального жира коррелирует со степенью висцерального ожирения в организме [10]. Именно поэтому у пациентов с более высокими показателями тЭЖТ выше объем и общей висцеральной жировой ткани, продуцирующей нейрогуморальные факторы, участвующие в процессах атерогенеза. Ранее проводились исследования только для изучения взаимосвязи тЭЖТ с наличием или тяжестью коронарного атеросклероза. Так, в исследовании, проведенном в Корее (n=557), было выявлено, что увеличение тЭЖТ>3 мм являлось независимым ФР коронарного атеросклероза с наличием стенозов КА>50% [11]. В другом исследовании показатель тЭЖТ>7,6 мм ассоциировался с более тяжелым поражением коронарного русла [12]. Однако исследования для изучения взаимосвязи тЭЖТ с прогнозом пациентов после реваскуляризации миокарда до настоящего времени не изучались. Возможно, эпикардиальный жир через паракринные механизмы оказывает неблагоприятное влияние на коронарное русло, в том числе в зоне стентирования, поддерживая воспалительную реакцию эндотелия, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, играющих важную роль в патогенезе атеросклероза и рестеноза.

В нашем исследовании у пациентов с развитием ССС в течение 1 года были более высокие показатели лептина. Кроме того, лептин вошел в совокупность предикторов неблагоприятных ССС. Так, к настоящему времени доказано, что лептин в повышенных концентрациях стимулирует эндотелиоз, участвует в формировании окислительного стресса, пролиферации ГМК сосудистой стенки [13]. Кроме того, было выявлено, что лептин блокирует действие NO-синтазы, индуцирует эндотелиальную дисфункцию и способствует развитию атеросклероза [14]. Было показано, что полиморфизм генов лептина (LEP 2548G/A и LEP 188C/A) – генетический предиктор рестеноза КА [15].

Нами была получена связь ЛП(а) с риском возникновения ССС. Ранее было изучено, что ЛП(а) участвует в процессе сосудистого воспаления, индуцируя экспрессию молекул адгезии на эндотелий сосудов, хемотаксис моноцитов и пролиферацию ГМК [16]. Кроме того, было выявлено, что ЛП(а), циркулируя в кровотоке, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов сосудистым эндотелием [17]. В одном из исследований, проведенном в Японии, ЛП(а) был связан с риском развития рестеноза. Так в этом исследовании у пациентов с рестенозом были более высокие показатели ЛП(а), кроме того, при проведении регрессионного анализа ЛП(а) показал себя как независимый предиктор рестеноза [18]. В другом исследовании (n=1834) ЛП(а) ассоциировался с риском возникновения рестеноза у пациентов со стентированием КА стентами с лекарственным покрытием [19].

Также в нашем исследовании связь ССС была выявлена с ИЛ-6. В другом ранее проведенном исследовании у 36 пациентов с острым инфарктом миокарда и стентированием КА было доказано, что повышение концентрации ИЛ-6 ассоциировалось с риском рестеноза при проведении контрольной КАГ через 12 мес после вмешательства [20].

В нашем исследовании у пациентов с развитием ССС были более выраженные нарушения углеводного обмена перед проведением стентирования. Была доказана связь инсулинорезистентности с основными сердечно-сосудистыми ФР [21]. Было выявлено влияние гиперинсулинемии на снижение синтеза оксида азота эндотелием с возникновением вазоконстрикции, также изучена роль инсулина в стимуляции ФР и коллаген-синтетазы, миграции и пролиферации ГМК сосудов, что может являться одним из механизмов развития рестеноза в зоне стентирования [22]. В одном из исследований (n=77) возникновение рестеноза при имплантации голометаллического стента было связано с повышенными показателями индекса HOMA-IR и постпрандиальным уровнем глюкозы крови [23]. В другом была выявлена связь гликированного гемоглобина с основными ССС после ЧКВ со стентированием у пациентов без сахарного диабета типа 2 [24].

Таким образом, важную роль в риске развития ССС у пациентов с ожирением играют нейрогуморальная активность висцеральной жировой ткани, нарушение углеводного обмена, провоспалительная активность плазмы, степень эпикардиального ожирения и уровень ЛП(а), которые являются патогенетическими механизмами, связывающими сердечно-сосудистые осложнения и ожирение. Полученные нами данные могут быть использованы перед плановым стентированием КА для стратификации риска осложнений и перед проведением предоперационной подготовки.

Заключение

Точность стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений после ЧКВ у пациентов с ИБС нередко зависит от степени изученности предоперационной клинической ситуации у больного. Степень выраженности метаболических нарушений, а также наличие ассоциированных состояний, в том числе ожирения, могут значимо увеличивать этот риск. Определение дополнительных параметров липидного спектра, углеводного обмена, провоспалительной активности плазмы, нейрогуморальной активности висцерального жира и степени эпикардиального ожирения необходимо с целью формирования групп высокого риска осложнений и проведения коррекции ФР перед плановой реваскуляризацией миокарда и при дальнейших реабилитационных мероприятиях.

Литература

1. Dogdu O, Yarlioglues M, Kaya MG et al. Long term clinical outcomes of brachytherapy, bare-metal stenting, and drug-eluting stenting for de novo and in-stent restenosis lesions: Five year follow-up. Cardiol J 2011; 18 (6): 654–6.

2. Чумакова ГА, Веселовская НГ, Козаренко АА. Эпикардиальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. Сердце. 2011; 10 (3): 143–7.

3. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation 2003; 108 (20): 2460–6.

4. Eiras S, Teijeira-Fernández E, Shamagian LG et al. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. Cytokine 2008; 43 (2): 174–80.

5. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983; 51 (3): 606.

6. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение метаболического синдрома» (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6; Прил. 2): 4–6.

7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). М., 2010.

8. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. JASE 2009; 22 (12): 1311–9.

9. Carcagni A, Milone F, Zavalloni D et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era. Eur Heart J 2003; 24: 478–86.

10. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. Obes Res 2003; 11 (2): 304–10.

11. Ahn SG, Lim HS, Joe DY. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. Heart 2008; 94 (3): 7–13.

12. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. Circ J 2007; 71 (4): 536–9.

13. Han SH, Quon MJ, Koh KK. Reciprocal relationships between abnormal metabolic parameters and endothelial dysfunction. Curr Op Lipidol 2007; 18 (1): 58–65.

14. Piatti P, Di Mario C, Monti LD. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. Circulation 2003; 108 (17): 2074–81.

15. Bienertová-Vask JA, Hlinomaz O, Vask A. Are common leptin promoter polymorphisms associated with restenosis after coronary stenting? Heart Vessels 2007; 22 (5): 310–5.

16. Ichikawa T, Unoki H, Sun H et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. Am J Pathol 2002; 160 (1): 227–36.

17. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. J Atherosclerosis and Thrombosis 2003; 10 (2): 63–71.

18. Kamitani T, Taniguchi T, Miyai N. Association between plasma lipoprotein (a) concentration and restenosis after stent implantation. Circ J 2005; 69 (6): 644–9.

19. Qin SY, Liu J, Jiang HX. Association between baseline lipoprotein (a) levels and restenosis after coronary stenting: Meta-analysis of 9 cohort studies. Atherosclerosis 2013; 227 (2): 360–6.

20. Szkodzinski J, Blazelonis A, Wilczek K et al. The role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery. Int J Immunopathol Pharmacol 2009; 22 (2): 493–500.

21. Wang L, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. Diabetes 2004; 53: 2735–40.

22. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck Study. Diabetes Care 2007; 30: 318–24.

23. Lima-Filho MO, Figueiredo GL, Foss-Freitas MC. Predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention using bare-metal stents: a comparison between patients with and without dysglycemia. Braz J Med Biol Res 2010; 43 (6): 572–9.

24. Corpus RA, O'Neill WW, Dixon SR. Relation of hemoglobin A1c to rate of major adverse cardiac events in nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary revascularization. Am J Cardiol 2003; 92: 1282–6.

Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности

Л.В.Бетуганова, А.А.Эльгаров, М.Б.Байсултанова, М.А.Эльгаров, М.А.Калмыкова
ГБОУ ВПО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова Минобрнауки России, Нальчик

Резюме. Установлены частота, особенности клиники инфаркта миокарда, позднее обращение за неотложной помощью, структура и характер осложнений, роль профессионального и образовательного факторов в течение 13 лет, эффективность комплексного наблюдения за лицами с постинфарктным кардиосклерозом, обеспечившего формирование проекта медико-психологического мониторинга пациентов с инфарктом миокарда.
Ключевые слова: инфаркт миокарда, частота, осложнения, пол, возраст, эффективность наблюдения, медико-психологический мониторинг.

Myocardial infarction: frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation

L.V.Betuganova, A.A.Elgarov, M.B.Baysultanova, M.A.Elgarov, M.A.Kalmykova
Kh.M.Berbekov's Kabardino-Balcarian State University, Nalchik

Summary. Myocardial infarction frequency, clinical peculiarities, complications structure and type, late appealability) for medical aid, effectiveness of complex monitoring for patients with cardiosclerosis are established in past 13 years. These data provided basis for medical psychological monitoring project in myocardial infarction patients.
Key words: myocardial infarction, frequency, complications, sex, age, monitoring effectiveness, psychophysiological monitoring.

Сведения об авторах
Бетуганова Лариса Вячеславовна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КБГУ им. Х.М.Бербекова
Эльгаров Анатолий Адальбиевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КБГУ им. Х.М.Бербекова. E-mail: maratusnn@mail.ru
Байсултанова Марьям Борисовна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КБГУ им. Х.М.Бербекова
Эльгаров Марат Анатольевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. профилактической и автодорожной медицины ГБОУ ВПО КБГУ им. Х.М.Бербекова. E-mail: maratusnn@mail.ru
Калмыкова Марьяна Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии

Актуальность проблемы инфаркта миокарда (ИМ) бесспорна и определяется тенденцией к росту заболеваемости и смертности лиц с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца в большинстве стран мира [1–5], что связано с увеличением основных факторов риска атеросклероза, включая и психосоциальные. ИМ – одна из весьма распространенных причин летальности и нарушения трудоспособности вплоть до инвалидизации [6–8]. Неблагоприятное течение ИМ, развитие ряда жизнеугрожающих осложнений обусловлены, как правило, поздней диагностикой (обращаемостью), сроками и объемом оказания неотложной помощи и поступления в специализированный стационар, качеством и полнотой вторичной профилактики, наличием тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), острых психозов (ОП), а также отсутствием рационального постоянного медико-психологического наблюдения постинфарктных пациентов (ПП) в течение всей последующей жизни [9, 10]. Несмотря на снижение стационарной смертности при ИМ, выживаемость остается низкой; ежегодная летальность составляет около 5%. Кроме этого, примерно у 27–60% пациентов с ИМ в ближайшие или более поздние сроки развивается сердечная недостаточность, у 74–95% диагностируются разные формы желудочковых аритмий [11–15]. Именно поэтому важное значение имеет постгоспитальная реабилитация пациентов с ИМ [16–19].

Цель исследования – изучить в динамике частоту ИМ, половозрастные, социальные и профессиональные особенности течения болезни, оценить систему восстановительного лечения в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материалы и методы

Осуществлены ретроспективный клинико-статистический анализ медицинской документации (истории болезни, карточки вызовов, отчеты) больных с ИМ за 2000–2012 гг. и наблюдение случайной выборки: 175 ПП – мужчин (М, n=109) и женщин (Ж, n=66) на амбулаторно-поликлиническом этапе в течение 2 лет с оценкой терапевтического результата и формирования программы медико-психологического мониторинга. По уровню образования высшее имели 19,6% Ж и 23,7% М; среднее – 29,7 и 38,5% соответственно; начальное – 12,5 и 19,4%; не имели образования – 7,3% Ж и 1,8% М. До болезни работали 64,9% М и 59,6% Ж.

Результаты и обсуждение

Всего зарегистрировано 6793 случая ИМ в возрасте 27–87 лет, в том числе 76,25% – у М и 23,75% – у Ж. Половозрастные характеристики ИМ представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, в 20–29 лет ИМ выявлен только среди М (0,2%), в 30–39 и 40–49 лет – у Ж (0,08 и 1,3% соответственно). С 30–39 лет среди М и с

Таблица 1. Половозрастные особенности ИМ в регионе (%)

Возраст, лет	М		Ж	
20–29	0,2		–	
30–39	первичный ИМ	повторный ИМ	0,08	
	4,8	0,3		
40–49	22,3	4,3	1,3	
50–59	27,6	25,8	первичный ИМ	повторный ИМ
			20,4	20,9
60–69	15,6	40,2	34,5	25,8
70–79	21,0	25,7	37,7	24,1
80 и более	8,3	3,6	5,9	36,9

Таблица 2. Время доставки в стационар

Время	М, %	Ж, %
Первые 6 ч	42,6	33,9
6–12 ч	16,8	13,6
12–24 ч	7,9	7,4
Более 24 ч	43,1	36,2

Рис. 1. Частота ИМ по годам у М и Ж.

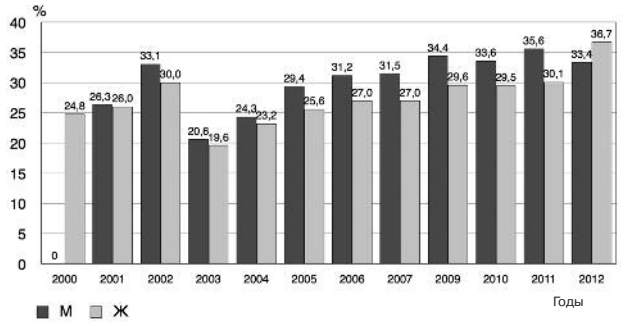
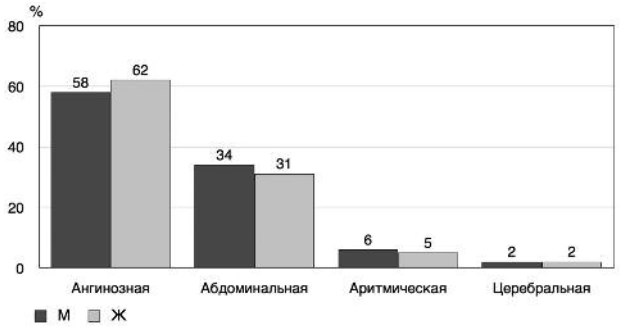


Рис. 2. Клинические формы ИМ с учетом пола.



50–59 лет среди Ж регистрировались не только первичные, но и повторные ИМ. Частота ИМ в течение 13 лет имела в целом тенденцию к росту: от 24,8 до 30,0% – только у Ж в 2000–2001 гг.; от 26,3 до 33,1% – только у М в 2001–2002 гг. С 2003 г. отмечено снижение заболеваемости ИМ как среди Ж (19,6%), так и М (20,6%) с постепенным увеличением в течение 5 последующих лет: до 28,9% у Ж и 31,5% у М в 2007 г. В 2008 г. заболеваемость ИМ несколько снизилась: до 27,6% у Ж и до 30,3% у М. В 2009 г. отмечено небольшое увеличение частоты ИМ как у Ж (29,6%), так и М (34,4%), которое сохранилось в 2010 г. – 29,5% у Ж и 33,6% у М; в 2011 г. – 30,1 и 35,6% соответственно; в 2012 г. – 33,4 и 36,7% соответственно (рис. 1).

Частота ИМ среди Ж чаще ассоциировалась с низким уровнем образования (p<0,05); среди М достоверной зависимости ИМ и образования не установлено. Для уточнения возможной роли производственных факторов в развитии болезни выполненный анализ случайной (20%) выборки Ж и М с ИМ позволил определить преобладание ИМ (43,8%) у лиц напряженного эмоционального труда (водители транспорта, диспетчеры, контролеры, медицинские работники – врачи, сотрудники отдела внутренних дел), несколько реже (32,1%) – у педагогов (учителя, преподаватели вузов), экономистов, торговых работников; еще реже (24,1%) – у лиц физического труда (животноводы, штукатуры, маляры и дворники). О роли характера работы и профессионального стресса в развитии ИМ и стенокардии напряжения свидетельствуют результаты выполненных ранее исследований [20–23].

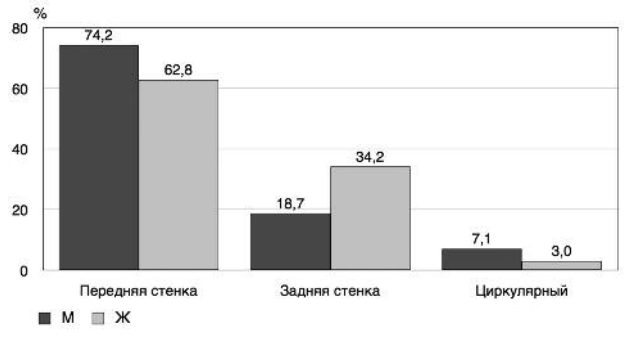
По форме наиболее распространенной оказалась классическая (ангинозная), которая зарегистрирована у 62% Ж и 58% М; достоверно реже абдоминальная – у 31 и 34% соответственно; аритмическая – у 5 и 6% соответственно; церебральная – 2% у М и Ж (рис. 2). В целом частота крупноочагового ИМ (39,7 и 35,9%) и мелкоочагового (57,6 и 58,1%) достоверно не различалась у М и Ж.

По локализации ИМ передней стенки диагностирован традиционно в подавляющем числе случаев – у 62,8% Ж и 74,2% М; задней локализации – у 34,2% Ж и 18,7% М; циркулярный ИМ установлен в 3,0 и 7,1% соответственно (рис. 3).

Особый интерес представляют сроки поступления больных в специализированное учреждение (табл. 2).

Важное значение раннего начала квалифицированной помощи больным с ИМ не вызывает сомнения; благоприятным «окном» (до 6 ч от начала приступа загрудинных болей) начала лечения среди лиц моложе 65 лет удалось воспользоваться 61,8% М и 69,6% Ж. При этом в пожилом возрасте (старше 65 лет) своевременное начало лечения осуществлено лишь 18,9% М и 20,6% Ж. Это означает, что к более 75% больных с ИМ неотложная помощь «запаздывает» – через 12–24 ч и более (?), что повышает риск развития серьезных осложнений, включая леталь-

Рис. 3. Локализация ИМ.



ный исход. Данное обстоятельство и объясняет особенности и разнообразие клинических проявлений ИМ в пожилом возрасте [24, 25]. Как показал анализ, традиционные факторы риска в структуре предикторов ИМ достоверно преобладали: артериальная гипертензия – АГ (83,6%), курение (85,7%), избыточная масса тела (59,4%), сахарный диабет (СД) типа 2 (52,9%) и дислипидемия (49,6%) среди М (p<0,01) и реже (p=0,05) у Ж (70,2; 23,6; 63,8; 54,6; 51,7% соответственно). Сочетание факторов риска ИМ также преобладало у М (более 75%); низкая приверженность лечению была характерна для большинства пациентов обоего пола. Вместе с этим 19,8% лиц старше 65 лет поступили в стационар с ангинозными болями, которые были неинтенсивными, сжимающими, а их «посредниками» были дискомфорт и/или тяжесть за грудиной, реже колющие/ноющие боли. У 1/4 пожилых независимо от пола ИМ развивался без предшествующих характерных симптомов; иногда регистрировались волнообразные болевые ощущения, проявления осложнений (приступы сердечной астмы, симптомы отека легких, проявления гипотонии, нарушения ритма сердца), а также боли в области живота (абдоминальный вариант). И, наконец, в 12,7% случаях у М и 9,4% случаях у Ж диагноз ИМ установлен электрокардиографическим методом. Представленная информация, демонстрирующая атипичное начало болезни, по-видимому, оказалась одной из причин позднего обращения лиц пожилого возраста. При этом несвоевременная госпитализация, как правило, сопровождается прогредиентным течением ИМ, развитием осложнений и ростом показателей внутрибольничной летальности. В частности, показано: среднее время поступления в стационар пациентов старше 65 лет достоверно больше, чем у лиц до 65 лет; частота атипичных форм ИМ и признаки сердечной недостаточности регистрировались несколько чаще. В целом пожилые больные имеют больший риск госпитальной смертности, которая, возможно, обусловлена поздним поступлением в стационар и частотой развития сердечной недостаточности [25].

Анализ материалов скорой помощи (20,0% выборка) обнаружил недостатки: 1) трехступенчатая схема обезболивания: при неэффективности сублингвального приема нитроглицерина для купирования стенокардического приступа используется ненаркотический анальгетик (метамизол натрия – анальгин) с димедролом (дифенгидрамин) в большинстве случаев (63,5%); 2) применение миотропных спазмолитических средств, – как исключение используется рекомендованный ранее папаверин, замененный дротаверином (но-шпой), – не улучшающих перфузию пораженной зоны миокарда, однако повышающих потребность последнего в кислороде (19,5%); 3) нежелательно применение атропина с целью предупреждения вагомиметических эффектов морфина (тошнота, рвота, влияние на ритм сердца и уровни артериального давления), так как он может способствовать тахикардии. Превентивное назначение лидокаина всем больным с острым ИМ без учета реальной ситуации для профилактики развития фибрилляции желудочков может существенно увеличить летальность вследствие асистолии [26]. Достаточно часто для достижения цели обезболивания врачи скорой медицинской помощи неоправданно используют комбинированный препарат метамизола натрия с фенпиверина бромидом и питофенона гидрохлоридом (баралгин, спазмалгин, спазган и т.д.) или трамадола (трамал), фактически не влияющего на работу сердца, следовательно, не показанного в таких случаях. Представляет опасность использование при ИМ в качестве антиагрегантного и коронаролитического средства дипиридамола (курантила), достоверно повышающего потребность миокарда в кислороде. И, наконец, ошибочным считается достаточно распространенное назначение калия и магния аспартата (панангин, аспаркам), не влияющих ни на внешнюю работу сердца, ни на потребление миокардом кислорода, ни на коронарный кровоток [26]. Заслуживает внимания строгая тенденция к сокращению неоправданных действий медицинских работников при оказании неотложной помощи и оптимизации последней за последние 4 года (2010–2013 гг.).

В целом на госпитальном этапе осложнения зарегистрированы в 18,7% наблюдений, что соответствует данным литературы [3, 11, 25, 27, 28]: кардиогенный шок (6,5%), нарушения ритма сердца (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и предсердий – 5,2%) и проводимости (атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени – 4,8%), отек легких (1,1%). Наряду с этим психоэмоциональные расстройства психотического и непсихотического характера установлены в 11,7% наблюдений, чаще среди Ж и значительно чаще (p<0,01) у лиц старше 65 лет. Указанные проявления определяют как ОП [29], которые встречаются в широком диапазоне (от 30 до 80%) в ряду иных осложнений ИМ [20–23, 30]. Установлено, что с 2003 г. частота ОП при ИМ имеет тенденцию к росту – от 3,9–4,3 до 10,4–12,8%. По данным американских исследований, ОП (делирий) регистрируется у 15–20% больных отделений кардиореанимации [31, 32], что не противоречит представленным нами данным. Вместе с тем в тщательно спланированном проекте М.Л.Гринберга, Я.Л.Габинского (2006 г.), хотя и обнаружен рост частоты ОП с 1,57 до 5,65% у пациентов с ИМ в крупном специализированном клиническом центре за последние 10 лет [29], но их распространенность оказалась ниже. Необходимо подчеркнуть, что ОП зависели (p<0,01) как от возраста (средний 73,8±2,1 года), пола (Ж) и тяжести ИМ, так и распространенности поражения миокарда (у 16,8% больных с Q-ИМ и 2,7% больных не Q-ИМ), что необходимо учитывать при формировании индивидуальной рациональной терапии. Представленные результаты о частоте ОП при ИМ являются основанием для оптимизации методов ранней диагностики и своевременного лечения нервно-психических расстройств и ТДР для предупреждения прогредиентного течения и развития жизнеугрожающих осложнений ИМ. По нашим данным (10–15% выборка), симптомы ТДР регистрировались доста-

точно часто: 34,5 и 41,9% среди М и Ж соответственно, что подчеркивает необходимость их своевременного выявления и лечения. По мнению ряда авторов [7, 9, 33–35], ТДР считаются предиктором неблагоприятного течения ИМ и высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений.

В настоящее время в структуре последних особое место занимает ранняя постинфарктная стенокардия (РПС), оказывающая негативное влияние на успешность процесса реабилитации [25] и потому требующая адекватной коррекции лечения. Выполненный нами сравнительный анализ выборки пациентов с ИМ обнаружил признаки РПС в 22,4% случаев, частота которой зависела от возраста (29,7% у лиц старше 65 лет и 15,1% у лиц моложе 65 лет; $p<0,01$) и была обусловлена особенностями клиники ИМ и наличием выраженных нервно-психических симптомов. При этом у первых наблюдались 9 случаев повторного ИМ, а среди пациентов до 65 лет возможной причиной РПС следует считать значительные ТДР. Роль последних в развитии и формировании клинической картины ИМ показана в ряде работ [6, 9, 34, 35].

Представленные сведения имеют практическое значение и требуют обязательного учета при организации комплекса мероприятий как на госпитальном (включая высокотехнологичные кардиохирургические вмешательства), так и на амбулаторном этапе восстановительного лечения и реабилитации больных с ИМ, о чем свидетельствуют результаты реализованного проекта [8, 12].

Динамическое наблюдение непреднамеренной выборки 175 ПП (109 М и 66 Ж) на амбулаторно-поликлиническом этапе в течение 18–24 мес обнаружило стабилизацию психосоматического статуса, исчезновение (20,5%) или уменьшение (57,3%) приступов сосудисто-нервной компрессии, сглаживание и/или исчезновение ТДР (63,5%), а также ухудшение состояния (учащение приступов), появление нарушений ритма сердца, гипертонических кризов и клинико-инструментальных признаков хронической сердечной недостаточности у 59 (33,7%) человек, включая 39 (37,1%) М и 20 (30,3%) Ж, что несколько выше данных литературы [3, 28]. Осуществленный ретроспективный анализ медицинской документации (выписки из лечебно-профилактических учреждений, амбулаторные карты) 87 ПП (54 М и 33 Ж), а также комплексное их обследование выявили неконтролируемую АГ у 19 (21,8%) М и 17 (19,5%) Ж, аритмии сердца у 14 (16,1%) и 9 (10,3%) соответственно, психосоциальное перенапряжение, ТДР, отсутствие мотивации (приверженности) выполнять рекомендации – у 21 (24,1%) и 7 (8,0%) соответственно. Эти сведения согласуются с данными ряда проектов [12, 27, 28]. Привлекают внимание результаты суточного мониторирования артериального давления и электрокардиограммы случайной выборки 19 М и 16 Ж. У ПП с АГ 1 и 2-й степени определены отклонения показателей суточного профиля артериального давления (66,6%) и кардиогемодинамики – эпизоды ишемии миокарда (60,0%) и нарушений ритма сердца (54,3%), в том числе и безболевые («немые») их формы (42,8 и 36,8% соответственно), что может сопровождаться неблагоприятным течением болезни и развитием жизнеугрожающих осложнений вплоть до внезапной сердечной смерти. Представленные данные следует расценить как предикторы неблагоприятного течения постинфарктного кардиосклероза, включая развитие повторных коронарных событий и внезапной сердечной смерти, требующие своевременной диагностики и рационального лечения. Благодаря комплексной медико-психологической работе (участковый врач, кардиолог и психолог, консультации профессора – руководителя проекта) со всеми 87 больными, перенесшими ИМ, достигнуты положительные изменения в мотивации пациентов – к осознанному выполнению рекомендаций и активному участию в реализации индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий. К окончанию периода наблюдения (мониторинга) на основании динамики клинико-инструментальных параметров постинфарктных лиц значительное улучшение определено у 21,7%, улучшение – у 47,5%, незначительное улучшение – у 15,3%, без динамики – у 4,8% и ухудшение – у 9,7% больных. Отсутствие изменений психосоматических параметров и ухудшение состояния, как показал специальный ретроспективный анализ, объяснялись прежде всего низкой мотивацией на лечение, неуверенностью в себе и достижении цели несмотря на систематическую медико-психологическую работу (36,5%), а также наличием АГ и ТДР (27,5%), АГ и СД типа 2 (27,5%), АГ, СД типа 2 и ТДР (8,5%).

На основании представленных материалов разработан рациональный медико-психологический мониторинг (индивидуальный и общий) постинфарктных больных, рекомендованный врачам амбулаторно-поликлинической сети, включая кардиологов.

Заключение

Полученные результаты явились основанием для формирования базы данных «Психосоматический статус постинфарктных больных» и разработки практических рекомендаций по своевременной диагностике ИМ и оказанию неотложной помощи, организации рационального медико-психологического мониторинга постинфарктных больных с целью обеспечения результативного контроля их психосоматического статуса, стабилизации состояния и профилактики осложнений, включая улучшение качества жизни.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; 3: 4–8.

2. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. Кардиология. 2009; 2: 267–72.

3. Савилова В.В., Кондратьев А.И., Долгих В.Т., Торопов А.В. Критические состояния при инфаркте миокарда. Казан. мед. журн. 2007; 5: 177–9.

4. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме. Рос. кардиол. журн. 2005; 2: 21–6.

5. Van de Verf F, Bax J, Betriu A et al. ESC Committie for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-Segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909–45.

6. Гоштаутас А., Шинкарева Л. Связь между инфарктом миокарда и смертности от этого заболевания и депрессией. Теория и практика медицины. 2002; 3: 182–7.

7. Лебедева Н.Б., Лебедев О.В., Шаф Е.В. и др. Особенности психосоциального статуса больных инфарктом миокарда и их

влияние на течение заболевания в зависимости от пола. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (1): 28–33.
8. Барабаш Л.С., Коваленко О.В., Херасков В.Ю. и др. Новые организационные подходы оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (5): 43–7.
9. Васюк Ю.А., Лебедев А.В., Довженко Т.В., Семиглазова М.В. Аффективные расстройства при остром инфаркте миокарда и возможности их коррекции тианептином. Терапевт. архив 2010; 10: 28–33.
10. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Каретникова В.Н. и др. Провоспалительные факторы и депрессия при инфаркте миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (2): 53–60.
11. Панкин О.А. Догоспитальные факторы больничной летальности при инфаркте миокарда. Клин. медицина. 2004; 4: 40–5.
12. Никишин А.Г., Пирназаров М.М., Мамарасулов Т.М. Эффективность терапии ранней постинфарктной стенокардии высокими дозами симвастатина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (5): 26–9.
13. Шукуров Р.Т., Курбанов Р.Д. Антиишемическая и антиангинальная эффективность длительного применения бисопролола у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 2 (10): 60–8.
14. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2003. URL: http// www.americanheart.org/presenter/jhtml. Accessed November 15, 2003.
15. Ertl G, Bauer W. Advances in managing heart failure failure and sudden cardiac death: reverse remodeling by drugs? Eur Heart J 2003; 1: 45–53.
16. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Кардиология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004; с. 397–480.
17. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Иванова Г.Е. Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап. CardioСоматика. Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика. 2012; 4: 5–11.
18. Аронов Д.М., Соколова О.Ю., Гутковская Л.А. Воплощение идеи вторичной профилактики коронарной болезни сердца в реальной практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 1 (6): 103–18.
19. Ким Л.Б., Путятина А.Н. Динамика биохимических маркеров репаративного фиброза при осложненном течении инфаркта миокарда. Кардиология. 2010; 12: 10–4.
20. Блужас И.Н., Малинаускене В.А., Азаравичене А.П. и др. Влияние некоторых факторов риска на возникновение инфаркта миокарда у водителей-профессионалов Каунаса. Кардиология. 2003; 12: 26–9.
21. Тхостов А.Ш., Сыркин А.Л. и др. Клинические и психологические аспекты реакции на болезнь (к проблеме нозогений). Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1997; 2: 4–9.
22. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Сулимов В.А. и др. Психогенно провоцированные ангинозные состояния (к проблеме психосоматических реакций у больных ишемической болезнью сердца). Кардиология. 2004; 8: 20–6.
23. Фолков Б.А. Эмоциональный стресс и его значение для сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2007; 10: 4–11.
24. Аникин В., Жуков Н., Николаева Т. Инфаркт миокарда у мужчин старше 70 лет. Врач. 2011; 8: 67–9.
25. Никишин А.Г., Курбанов Р.Д., Пирназаров М.М. Время госпитализации и исходы острого инфаркта миокарда у пожилых больных Центрально-Азиатского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (2): 53–7.
26. Верткин А.Л. Острый коронарный синдром: современное ведение пациента на догоспитальном и стационарном этапах. Врач скорой помощи. 2013; 2: 4–24.
27. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6): 89–93.
28. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая медицина. 2013; 2 (16): 32–8.
29. Гринберг М.Л., Габинский Я.Л. Острые психозы в реанимационном периоде лечения инфаркта миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5 (7): 50–5.
30. Цивилько М.А., Коркина М.В., Моисеев В.С. и др. Условия формирования психических нарушений при инфаркте миокарда. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1991; 5: 52–5.
31. Justic M. Does «ICU psychosis» really exist? Crit Care Nirse 2000; 20: 28–37.
32. Ely EW, Shintani A, Bernard G et al. Delirium in the ICU is associated with prolonged length of stay in the hospital and higher mortality [abstract]. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: A23.
33. Antman EM, Ande DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2004; 110: 282–92.
34. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Ч. I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 3: 41–51.
35. Стаценко М.Е., Спорова М.Е., Шишлина Н.Н. и др. Терапевтические возможности адаптола в раннем постинфарктном периоде с тревожными расстройствами. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011; 4: 41–7.

*

Значение амлодипина (Норваска) в кардиологии

Д.М.Аронов
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России

Резюме. Обзор посвящен амлодипину – представителю третьей генерации дигидропиридинов. Амлодипин, считающийся гипотензивным препаратом, обладает широким спектром клинических эффектов, выходящих за рамки гипотензивного воздействия. Показано, что препарат имеет разные плейотропные эффекты, позволяющие использовать его в качестве антиатеросклеротического и органопротективного средства. Представлены данные о благоприятном эффекте амлодипина при патологии, не входящей в группу сердечно-сосудистых заболеваний, – синдроме Рейно, мигрени, наклонности к рвоте.
Ключевые слова: дигидропиридины, амлодипин, плейотропные эффекты, мигрень, синдром Рейно, рвота.

The role of amlodipine (Norvasc) in cardiology

D.M.Aronov
State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia

Summary. The review concerns amlodipine – the representative of the third generation of dihydropyridines. Amlodipine, being considered a hypotensive drug, has a broad spectrum of clinical effects beyond the hypotensive effects. It is shown that the drug has different pleiotropic effects, allowing using it as an anti-atherosclerotic and organoprotective funds. The data on the beneficial effect of amlodipine in pathology, is not included in the group of cardiovascular diseases – Raynaud's syndrome, migraine headaches, tendency to vomit.
Key words: dihydropyridines, amlodipine, pleiotropic effects, migraine, Raynaud's syndrome, vomiting.

Сведения об авторе
Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ

Антагонисты кальциевых каналов, или проще – антагонисты кальция (АК), являются одной из достаточно популярных в современной кардиологии медикаментозных групп. История внедрения АК в практическую медицину насчитывает более 30 лет. Можно сказать, что она была одно время достаточно напряженной. Установлено, что нифедипин I генерации (классический представитель группы дигидропиридинов) отрицательно влияет на отдаленные конечные точки. Проблема была решена успешно, когда появились дигидропиридины II поколения – фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем), а также стали выпускаться в виде препаратов медленного высвобождения первые дигидропиридины. Особенно удачным оказалось создание амлодипина (торговое название Норваск® компании «Пфайзер») – дигидропиридина III поколения. Эти новшества в корне изменили фармакокинетику препаратов I генерации, избавили их от отрицательных эффектов и, более того, позволили значительно повысить эффективность указанных препаратов в предотвращении сердечно-сосудистых (СС) осложнений и улучшении выживаемости.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии – АГ (2010 г.) в зависимости от клинической ситуации рекомендуется применять гипотензивные средства класса АК при гипертрофии левого желудочка сердца, бессимптомном атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваниях периферических артерий, изолированной систолической гипертензии (у пожилых), при постоянной форме мерцательной аритмии (недигидропиридиновые), метаболическом синдроме [1].

Как видно, перечень патологических состояний весьма разнообразен. Причем особую ценность представляют дигидропиридиновые препараты замедленного высвобождения, среди которых фаворитом является амлодипин.

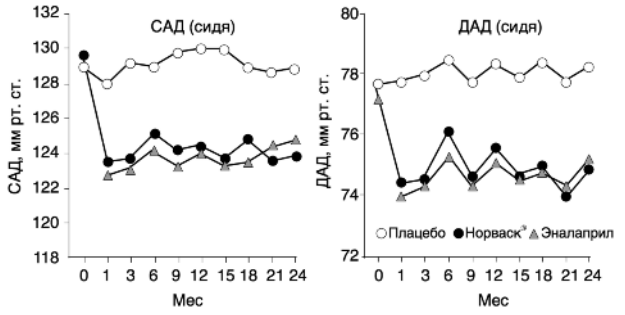
В настоящее время эффективность гипотензивных препаратов оценивается не только по уровню снижения артериального давления (АД), но и по влиянию на течение болезни и его исходы, включая выживаемость. Иначе говоря, гипотензивные препараты воспринимаются как средство не только для симптоматического воздействия у больных АГ, но и как средство вторичной профилактики, способное влиять на исходы болезни. С этой точки зрения особую важность имеют исследования, направленные на учет конечных клинических точек, куда входят смерть от всех причин и от ИБС, инфаркты миокарда (ИМ) и головного мозга, потребность в коронарном шунтировании или чрескожном вмешательстве и число экстренных госпитализаций [2].

Появление первого амлодипина Норваск®, препарата III поколения, стало особенно важным событием, поскольку он по своей гипотензивной, противоишемической, антиатеросклеротической, органопротективной активности превосходит препараты I и II поколений АК. В ряде работ оригинальный амлодипин Норваск® показал преимущества по своим конечным эффектам и среди популярных препаратов других фармакологических групп.

Механизмы действия АК

Ионы кальция (Ca^{2+}) играют важную роль в регуляции работы СС системы. Они проникают в кардиомиоциты и выходят из них через особые каналы или насосы, которые имеют в своей мембране так назы-

Рис. 1. Исследование CAMELOT [6]. Влияние Норваска, эналаприла и плацебо на АД.



Nissen SE et al. JAMA 2004; 292 (18): 2217–25.

ваемые ворота. Если ворота открыты, ионы кальция могут пройти через каналы (они активны) для того, чтобы пресечь мембранный барьер. Перемещение ионов через ворота каналов – элементарное условие для активации и деактивации каналы. Кальциевый ток в каналах кардиомиоцитов протекает значительно медленнее, чем натриевый. Поэтому кальциевые каналы получили название «каналы медленно входящего тока». Активируются они катехоламинами.

Существует три типа кальциевых каналов: L, T, N. L-тип каналов локализован в кардиомиоцитах, скелетных мышцах и гладкомышечных клетках сосудов. L-каналы имеют прямое отношение к лечению АГ [3]. Исследования показывают, что каналы T- и N-типов играют важную роль в защите почек благодаря их благоприятному влиянию на капиллярное давление гломерул, фибротические процессы в почках, симпатоадреналовую систему [4].

Механизм действия АК состоит в следующем:

1) уменьшение постнагрузки на сердце вследствие их периферического вазодилатирующего эффекта и снижения сопротивления системных сосудов;
2) прямое отрицательное инотропное действие на миокард (верапамил и дилтиазем);
3) улучшение перфузии миокарда при ишемии вследствие купирования и предупреждения спазма коронарных артерий и снижения их сопротивления;
4) стимуляция синтеза окиси азота (NO).

Установлено, что вазодилатирующий эффект, вызванный АК, осуществляется не только посредством прямого действия на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, но и опосредованно, через потенцирование высвобождения NO из эндотелия сосудов. Этот феномен был обнаружен у большинства дигидропиридинов и исрадипина, в меньшей степени – у нифедипина и негидропиридиновых препаратов.

АК III поколения амлодипин (Норваск®) наряду с высокой антигипертензивной и антиангинальной эффективностью обладает синергизмом с антиатерогенным действием статинов. По данным рандомизированных исследований, применение амлодипина значительно снижает риск развития СС осложнений у больных АГ и ИБС, а также отличается хорошей переносимостью [5].

Гипотензивная эффективность амлодипина

В условиях практического здравоохранения амлодипин используется наиболее часто при гипертонической болезни, хотя он достаточно успешен и при других заболеваниях, как это будет ясно по ходу изложения материала.

Гипотензивная активность амлодипина ярко проявляется в результатах известного исследования CAMELOT (рис. 1). Основные результаты этого очень важного исследования будут рассмотрены нами чуть позже. Следует обратить внимание на стабильность снижения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в течение двухлетнего периода наблюдения за больными, получавшими плацебо (верхняя кривая), эналаприл и амлодипин (нижние кривые). Видно, что на амлодипине САД и ДАД ниже, чем на плацебо, на 4,8 и 2,5 мм рт. ст. На эналаприле эти цифры равны 4,9 и 2,4 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД [6].

Оптимальная эффективность доказана в первые же годы клинического применения. Вскоре возник естественный вопрос: сопровождается ли хороший гипотензивный эффект амлодипина снижением числа СС осложнений и смертей при его многолетнем применении у больных с разной выраженностью тяжести АГ? Иначе говоря, речь шла о наличии или отсутствии у препарата эффектов вторичной профилактики. В связи с этим была проведена серия крупных трайлов с многолетним наблюдением за больными, принимавшими амлодипин, в сравнении с плацебо, а также с другими гипотензивными препаратами. Кроме того, производились метаанализы исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины для уточнения этого же вопроса. Они давали возможность значительно увеличить число включенных в анализ больных для получения возможности подтверждения достоверности различий в снижении смертности и предупреждении крупных СС осложнений в противопоставляемых группах больных.

P.Trenkwalder и соавт. (2005 г.) исследовали гипотензивную эффективность амлодипина бесилата и кандесартана силексетила у лиц с АГ. После двухнедельного отмывания больные получали в рандомизированном двойном слепом исследовании 5 мг амлодипина или 8 мг кандесартана. При недостижении снижения ДАД⩽90 мм рт. ст. через 6 нед доза препаратов удваивалась.

В исследование были включены 294 больных. Контрольное исследование АД производилось в поликлинике в сидячем положении через 12 нед. Оказалось, что амлодипин снизил САД на 24,4 мм рт. ст., ДАД – на 14,9 мм рт. ст., а кандесартан повлиял на эти же показатели соответственно на 22,3 и 14,8 мм рт. ст. Различия оказались статистически незначимыми. Однако самоизмерение больными АД показало, что снижение АД под влиянием амлодипина было больше, чем при кандесартане (соответственно на 7,2 и 4,8 мм рт. ст.; $p<0,05$). Не было различий между лекарствами по числу побочных действий препаратов [7].

Сложным вопросом остается применение гипотензивных препаратов при беременности. Авторы [8] у больных АГ с беременностью до 20 нед провели пилотное исследование с применением ряда препаратов: амлодипина, фуросемида, ацетилсалициловой кислоты при лечении АГ с уровнем САД 140–159 мм рт. ст., ДАД – 90–109 мм рт. ст. Женщины принимали фуросемид 20 мг или амлодипин 5 мг и по 75 мг ацетилсалициловой кислоты, наблюдались до конца родов. Не было обнаружено отклонений от нормы по числу осложнений у самой беременной и у плода (средняя масса тела новорожденных, число преждевременных родов). Авторы заключают, что беременные женщины с АГ с успехом могут пользоваться амлодипином и фуросемидом и что необходимо провести более обстоятель-

Таблица 1. Исследование ASCOT-BLPA [12]: (амлодипин + периндоприл vs атенолол + бендрофлуметиазид)

Клинические события	Амлодипин + периндоприл	Атенолол + мочегонное	Δ% ОР	*p*
Первичные конечные точки (смерть, нефатальный ИМ)	429	474	10	<0,05
Фатальный и нефатальный инсульт	327	422	27	<0,0003
Все СС события + реваскуляризация	1362	1602	16	<0,0001
Смерть от всех причин	738	820	11	<0,025
Новый случай СД типа 2	567	799	30	<0,0001

ное исследование с этими препаратами при лечении АГ у беременных женщин.

Антиишемические свойства амлодипина

Антиишемические свойства дипиридиновых АК известны еще со времен появления нифедипина – первого представителя этой лекарственной группы. В клинических исследованиях амлодипина этот эффект подтверждается полностью. При одноразовом применении 10 мг препарата в течение 4 нед удалось установить, что в группе больных вазоспастической стенокардией лечение амлодипином у большинства больных существенно снизило частоту эпизодов стенокардии и приема таблеток нитроглицерина (p<0,009). При этом отказа от лечения и побочных явлений не отмечалось [9].

В крупном исследовании CAPE [10], кроме учета частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина для их купирования, анализировали данные суточного мониторирования (n=250). Эпизоды ишемического снижения *ST* в сравнении с группой плацебо сократились на 60% в группе амлодипина против 44% в группе плацебо (p<0,0001). Как видно, разница высокодостоверна. Частота приступов стенокардии сократилась на 70%, употребление нитроглицерина – на 67% (p<0,0001 и p<0,0006 соответственно). Переносимость препарата и отрицательные побочные явления в группах лечения амлодипином и группе плацебо были одинаковыми.

Сравнение эффективности амлодипина с другими гипотензивными препаратами

Авторы [11] произвели системный обзор 25 рандомизированных контролируемых исследований (до мая 2009 г.), которые могли бы ответить на вопрос, какова относительная ценность разных классов антигипертензивных средств в снижении кардиоваскулярных заболеваний и их исходах у лиц с факторами риска. Работы отбирались из систем MEDLINE, EMBASE, AMED, CENTRAL. Изучали общую смертность, частоту ИМ и инсультов. Кроме того, обращали внимание на стенокардию, сердечную недостаточность и сахарный диабет (СД). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента оказались по эффективности выше блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) по снижению риска сердечной недостаточности (снижение относительного риска – ОР – на 18%; доверительный интервал – ДИ – 0,69–0,94). Диуретики снижали ОР ИМ по сравнению с β-адреноблокаторами (β-АБ) на 18% при ДИ 0,68–0,98, риск сердечной недостаточности по сравнению с АК – на 27%, с β-АБ и α-АБ – на 49%. И это при том, что ОР СД под влиянием диуретиков возрастал на 27% по сравнению с применением АК [11].

При метаанализе 12 крупных плацебо-контролируемых трайлов, где применялись в качестве гипотензивных средств амлодипин и другие гипотензивные средства у 94 338 больных в течение срока до 5 лет, установлено, что амлодипин превосходит по эффективности другие гипотензивные средства, включая БРА, по снижению частоты инсульта (-19%; p<0,0001) и ИМ (-7%; p<0,03). При сравнении с плацебо амлодипин снижал ОР инсульта и ИМ на 37% (p<0,06) и 29% (p<0,04) соответственно [17].

Комбинированное применение амлодипина

В практической деятельности врача чаще всего приходится прибегать к комбинированному лечению АГ у больных с выраженной гипертензией, сопутствующими симптомами и синдромами. Поэтому выполнено много серьезных исследований с применением амлодипина в сочетании с другими средствами.

Группа авторов [13] выполнила многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены 19 257 больных АГ в возрасте 40–79 лет. Больные должны были иметь не менее 3 факторов риска.

Целью исследования являлось изучение вопроса о возможности первичной профилактики ИБС у больных АГ.

Выделяли 2 режима лечения: 1) амлодипин в дозе 5–10 мг, к которому при необходимости добавляли периндоприл 5–10 мг (режим амлодипина); 2) атенолол 50–100 мг, к которому добавляли при необходимости мочегонное средство бендрофлуметиазид 1,25–2,5 мг (режим атенолола). Первичными конечными точками служили нефатальный ИМ и фатальная ИБС. Длительность наблюдения – 6 лет. Исследование было решено прекратить преждевременно в связи с явными преимуществами, полученными при применении режима амлодипина. Через 5,5 года было аккумулировано 106 153 пациенто-лет наблюдения. При этом на режиме амлодипина произошло 429, а в когорте больных, получавших другое лечение, – 474 первичных конечных точки со снижением ОР на 10%. Фатальный и нефатальный инсульт имел место у 327 vs 422; (снижение ОР на 33%; p<0,0003). Общее число кардиоваскулярных событий и высокотехнологичных вмешательств было также низко в группе амлодипина: 1362 vs 1602 (снижение ОР на 16%; p<0,0001), смертность от всех причин – 738 vs 820 (снижение ОР на 19%; p<0,025). Развитие СД произошло у 567 vs 799 больных (снижение ОР на 30%; p<0,0001); табл. 1.

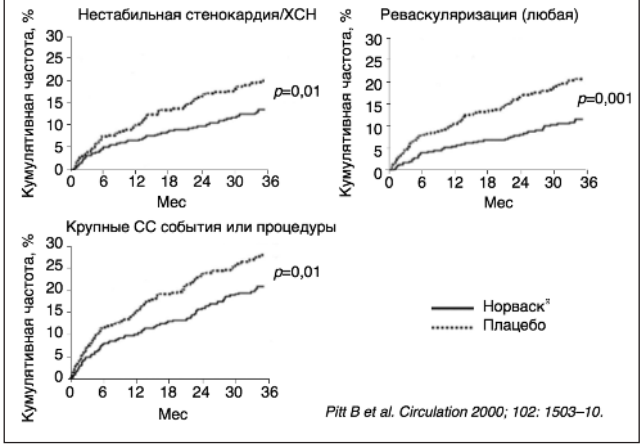
Как видим, амлодипин оказался эффективным не только в предотвращении ИБС, но и СД типа 2 и инсульта.

В одном из исследований изучали эффективность и безопасность таблетки, содержащей телмисартан 80 мг и амлодипин 5 мг, в сравнении с амлодипином 5 мг, который оказался недостаточно эффективным у когорты азиатских больных, страдающих АГ. В исследование были включены 324 больных старше 18 лет [14]. Исследование было двойным слепым. Через 8 мес ДАД на лечении комбинацией телмисартан + амлодипин снизилось на 12,4±1,0 мм рт. ст., в то время как на монотерапии амлодипином 5 мг снижение

Таблица 2. Частота основных конечных точек при применении в лечении больных АГ амлодипина в сравнении с другими препаратами

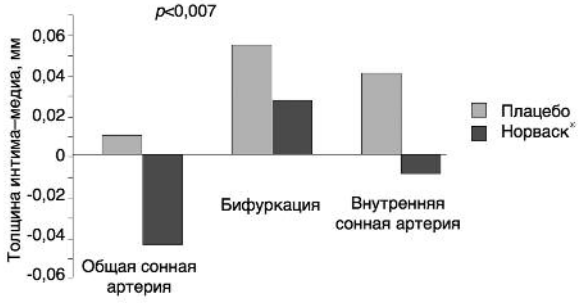
Основные конечные точки	Изменение величины ОР, %	*p*
ИМ	-9	0,03
Инсульт	-16	0,00001
Сердечная недостаточность	+14	0,08
Сумма серьезных кардиоваскулярных событий	-10	0,02
Общая летальность	-5	0,01

Рис. 2. Исследование PREVENT [16]. Кривые смертности и развития других серьезных СС событий под влиянием Норваска.



Pitt B et al. Circulation 2000; 102: 1503–10.

Рис. 3. Исследование PREVENT [16]. Результаты наблюдения за сонными артериями с помощью УЗИ (3 года наблюдения за больными со стенозом более 30%).



Pitt B et al. Circulation 2000; 102: 1503–10.

АД равнялось 10,2±0,9 мм рт. ст. Нежелательные побочные явления наблюдались в 1,9% случаев на монотерапии. Переносимость двух видов терапии авторы считают удовлетворительной.

В последний на сегодняшний день метаанализ включались рандомизированные многоцентровые исследования [15] из первоначально собранных 370 статей. Критериям включения в него отвечали и были подвергнуты анализу 8 исследований. Число включенных в анализ больных было впечатляющим: 87 257 больных АГ. Целью исследования было изучение возможности снижения частоты основных конечных точек при длительном наблюдении за больными АГ, лечившимися амлодипином, в сравнении с другими основными гипотензивными препаратами. Оказалось, что режим лечения амлодипином был эффективным по большинству конечных точек (табл. 2).

Таким образом, это грандиозное исследование однозначно выявило преимущество применения амлодипина при лечении АГ в сравнении с лечебными режимами, не использующими этот препарат.

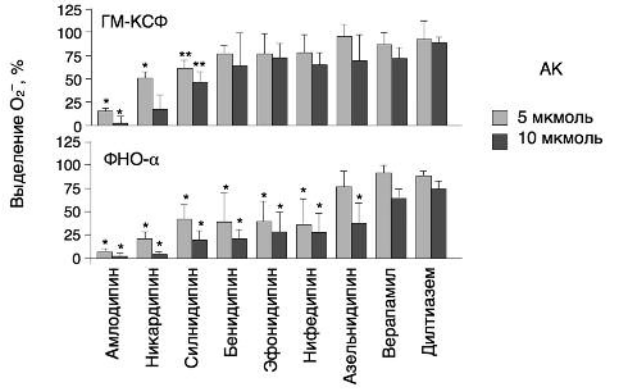
Исследование PREVENT [16] позволило получить ценные данные по влиянию амлодипина на атерогенез коронарных и мозговых артерий. В это исследование были включены 825 больных с коронарографически доказанным стенозом коронарных артерий. Оно было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. Наблюдение за больными велось в течение 3,2 года. Для выявления воздействия препарата на атеросклероз производились селективная коронарная ангиография и ультразвуковое исследование (УЗИ) высокого разрешения сонных артерий. В конце срока наблюдения сумма толщины интима–медиа общей сонной артерии с начальным стенозом 30% и более в группе получающих амлодипин уменьшилась на 0,04 мм, а в группе плацебо имела тенденцию к прогрессированию (рис. 2). В результате этих разнонаправленных изменений разница оказалась ощутимой, хотя и недостоверной. Динамика стенозов коронарных артерий оказалась одинаковой в указанных группах. Тем не менее были получены достоверные различия в результатах клинического наблюдения. Сумма серьезных СС событий в группе амлодипина была достоверно меньше, чем в группе плацебо. Точно так же в группе амлодипина реже наблюдались случаи нестабильной стенокардии и любые реваскуляризации (см. рис. 1).

Авторы [17] испытали антигипертензивную активность тройной лекарственной комбинации периндоприла в единой таблетке с индапамидом и амлодипином. Контингент больных представлял собой 4731 человека, страдающего АГ, которая не поддавалась лечению. У больных был высокий и очень высокий риск неблагоприятного прогноза. До лечения офисное САД равнялось 160,5±13,3 мм рт. ст., ДАД – 93,8±8,7 мм рт. ст., через 4 мес тройной терапии (периндоприл 10 мг + индапамид 25 мг в сочетании с амлодипином 5/10 мг) САД снизилось на 28,3±13,6 и установилось на уровне 132,2±8,6 мм рт. ст. ($p \leqslant 0{,}0001$), ДАД снизилось в среднем на 13,8±9,4 мм рт. ст. ($p<0{,}0001$).

Целевые уровни АД были достигнуты у 72% больных. Офисное САД у больных АГ 1-й степени снизилось на 18,7±8,3, ДАД – на 9,7±7,2 мм рт. ст. У больных АГ 2-й степени снижение САД произошло на 30,4±10,1, ДАД – на 14,7±86 мм рт. ст. У больных 3-й степени АГ наблюдалось самое большое снижение офисного АД. Так, САД снизилось на 45,4, ДАД – на 20,7±12,1 мм рт. ст. Среди 144 больных, которым производилось суточное мониторирование АД (СМАД), среднее АД снизилось со 147,4±3,8 до 82,1±11,9 мм рт. ст.

Таким образом, показано, что энергичное комбинированное лечение больных АГ с высоким и очень высоким риском может дать хороший терапевтический эффект. Переносимость лечения была хорошей. Отеки голени отмечались в 0,2% случаев.

Рис. 4. Ингибирующее влияние АК на выделение аниона O_2^-.



Shima E et al. Am J Hypertens 2003; 21: 78–84.

Плейотропные эффекты амлодипина

Авторы [18] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование для сравнения двух комбинаций с фиксированными дозами амлодипина/беназеприла и валсартана/гидрохлорида у больных среднего возраста с АГ. Сравнивали влияние двух режимов лечения на клубочковую фильтрацию и ряд показателей обмена углеводов и жиров.

Установлено, что в группе амлодипина выявлена достоверная разница по сравнению с группой валсартана в улучшении клубочковой фильтрации (p<0,04), снижении гликозилированного гемоглобина (p<0,001), уровня триглицеридов (p<0,02), в увеличении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (0,022) и снижении уровня мочевой кислоты.

Поскольку стало ясно, что амлодипин в клинических исследованиях показывает явную антиатеросклеротическую активность, следует изучить механизмы антиатеросклеротического действия препарата.

Как видно, амлодипин способен активизировать ряд параметров, важных для предупреждения поражения органов-мишеней. Под его протекцию попадают артерии сердца, почки, регуляция обмена углеводов и липидов.

Важное плейотропное свойство амлодипина выявлено в исследовании [19]. Известно, что образование в организме в высоких концентрациях активных форм кислорода, в частности аниона O_2^-, ведет к оксидативному стрессу, под влиянием которого атерогенез течет быстрее и приобретает злокачественный характер, способствуя развитию нестабильной атероматозной бляшки. Авторы изучали влияние разных АК на выделение супероксидного аниона O_2^- путем стимуляции провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухоли α – ФНО-α – и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором – ГМ-КСФ).

Как видно из рис. 4, при применении амлодипина продуцирование анионов кислорода O_2^- было наименьшим среди разных АК.

Авторы [20] исследовали влияние амлодипина и лозартана, инкубируя мононуклеарные клетки с этими препаратами в концентрациях 10 (-6), 10 (-5) и 10 (-4) моль/л в течение 6 ч. Изучали в динамике состояние β-трансформирующего фактора роста (ТФР-β) и ФНО-α. Исследовали пролиферацию мононуклеарных клеток при одинаковых концентрациях изучаемых препаратов.

Было обнаружено, что амлодипин в возрастающих концентрациях стимулирует синтез ТФР-β и подавляет синтез ФНО-α, а лозартан стимулировал синтез этих двух факторов. Таким образом, уточнен по крайней мере один из многочисленных механизмов подавления атерогенеза с помощью амлодипина, а также отсутствие подобного эффекта у лозартана.

Влияние амлодипина на атеросклероз коронарных артерий. Роль плейотропных эффектов

Большинство из выявленных у амлодипина плейотропных свойств имеет большое значение в подавлении атерогенеза, улучшении коронарного кровообращения, стабилизации АД. Они дают основание надеяться, что амлодипин будет способен показать свои антиатерогенные свойства в экспериментальных и, более того, клинических условиях.

В эксперименте на открытом сердце собаки с наложением лигатуры на левую переднюю нисходящую коронарную артерию, с уменьшением кровотока на 50% введение амлодипина в минимальной дозе увеличило концентрацию аденозина в крови (с 119±14 до 281±46 нмоль) и сумму нитратов/нитритов (с 7,8±1,3 до 16,1±1,1 muM), что сопровождалось усилением коронарного кровотока с 50±3 до 69±6 мл/100 ч/мин. Таким образом, выяснено, что амлодипин улучшает коронарный кровоток через механизмы усиления синтеза аденозина и улучшения эндотелиальной функции за счет стимуляции синтеза NO [21].

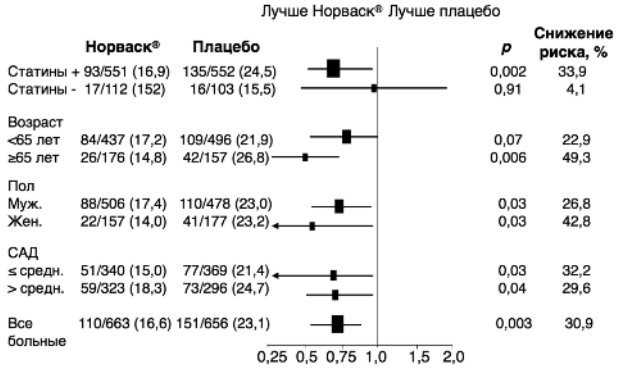
Авторы [7] изучали у больных АГ гипотензивную эффективность при СМАД, геометрию левого желудочка сердца, функцию почек и маркеры синтеза коллагена в течение 6 мес под влиянием амлодипина и БРА. Выявлено явное преимущество амлодипина в уменьшении индекса массы миокарда левого желудочка сердца, в более выраженном снижении АД по данным СМАД. Кандесартан показал преимущество в снижении синтеза коллагена и сохранении почечной функции.

Эти интересные исследования выявили разные плейотропные эффекты, обладающие органопротективным свойством у представителей двух групп кардиологических препаратов – АК и БРА, которые наглядно показывают, что комбинированная терапия с применением разных групп медикаментозных средств вполне обоснована. Более того, изучаются и выявляются локальные мишени, обеспечивающие положительные эффекты путем воздействия на разные патогенетические механизмы заболевания.

Еще в 1998 г. было установлено, что амлодипин в отличие от нифедипина не стимулирует симпатическую нервную систему, не подавляет парасимпатическую активность и не приводит к рефлекторной тахикардии [22]. Эти данные были подтверждены работами J.Siche и соавт., которые изучали β_2-адренорецепторы в лимфоцитах и концентрацию катехоламинов в плазме крови в динамике у больных АГ, принимавших амлодипин в дозе 5 мг в день в течение 60 дней [23]. В сравнении с плацебо амлодипин достоверно снижал вариабельность показателей АД, интервалы R–R ЭКГ в низкочастотном диапазоне. Попытки воздействия на чувствительность барорецепторов не приводили к ее дестабилизации. Отсутствовала активация симпатоадреналовой системы, что имеет большое значение в предупреждении рефлекторной тахикардии [23].

Крупным достижением последнего времени является применение внутрикоронарного УЗИ высоко-

Рис. 5. Исследование CAMELOT [6]. Влияние Норваска, эналаприла, плацебо на динамику ОР СС событий у разных групп больных за 2 года.



Nissen SE et al. JAMA 2004; 292 (18): 2217–25.

Рис. 6. Исследование CAMELOT [6]. Влияние Норваска и эналаприла на кумулятивную частоту СС событий.

Nissen SE et al. JAMA 2004; 292 (18): 2217–25.

го разрешения. Оно имеет ряд преимуществ перед классическим селективным коронарным ангиографическим исследованием. Ведущим специалистом в этой области является S.Nissen [6]. Одной из его ранних работ было исследование CAMELOT, в которое включались больные АГ с ДАД<100 мм рт. ст., стенозом венечной артерии менее 50% диаметра и протяженностью бляшки не менее 30 мм (n=991). При рандомизации составлялись группы больных, принимающих: 1) амлодипин (5 мг в день) + 1 капсула плацебо к эналаприлу; 2) плацебо к эналаприлу + амлодипин; 3) плацебо к амлодипину и эналаприлу. За двухлетний период произошло снижение АД на 4,8/2,5 мм рт. ст. (соответственно САД и ДАД) при режиме амлодипин и эналаприл vs плацебо (p<0,001) для двух препаратов. Кардиоваскулярные события произошли у 23,1% в группе плацебо + плацебо, у 16,6% – в группе амлодипина (снижение ОР на 31%; p<0,003) и у 20,2% больных в группе эналаприла (снижение ОР на 15%; p=0,16).

Как видно из рис. 5, амлодипин достоверно сократил риск СС событий на 25% (см. нижнюю строку на рис. 4). Этот эффект распространялся на больных, получавших статины, на лиц 65 лет и старше, как мужчин, так и женщин, и с разным уровнем АГ. Во всех перечисленных группах больных было p<0,05.

На рис. 6 представлены кривые кумулятивной частоты СС событий за период наблюдения. Видно, что выживаемость без СС событий была достоверно ниже не только по сравнению с плацебо, но и по сравнению с эналаприлом (p<0,003).

В данном исследовании, как указывалось ранее, применялось внутрикоронарное УЗИ – исследование в динамике через 2 года. Оно дало весьма интересные результаты. У больных в группе плацебо + плацебо произошло достоверное прогрессирование коронарного атеросклероза (p<0,001), в группе эналаприла отмечалась лишь тенденция к прогрессированию (p<0,008), а в группе амлодипина произошло торможение атерогенеза [6]. Особенностью этого исследования явилось то, что у наблюдавшихся больных АГ была в пределах пограничной. Это исследование у подобных больных выполнено впервые.

Другие плейотропные эффекты амлодипина

Исследовательская группа [24] специализируется на изучении механизмов развития рвоты (в том числе при разных хирургических вмешательствах) и производит поиск противорвотных средств. Оказалось, что АК амлодипин и нифедипин обладают сильным противорвотным и противотошнотным действием. Амлодипин, введенный подкожно в дозе 0,5–10 мг/кг дозозависимо подавляет рвоту при интраперитонеальном введении тошнотворных агентов (FPL 64176, 2 Ме 5-НТ апоморфин, квинпирол), которые показали, что тошнота и рвота (в том числе сильная) обусловлены влиянием избытков ионов кальция, поступающих по кальциевым каналам внутрь клетки. АК, перемещающие Ca^{2+} во внеклеточное пространство, способствуют подавлению рвоты. Это особенно важно при разных оперативных вмешательствах. Таким образом, АК, особенно амлодипин, играют совершенно неожиданную роль в дополнение к многочисленным терапевтическим эффектам, которые хорошо известны кардиологам и терапевтам.

Оказывается, амлодипин имеет еще одно нестандартное назначение. Он исцеляет синдром Рейно [25]. Для оценки эффективности применения нового ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа уденафила проведено оригинальное исследование, где в качестве стандарта лечения был использован амлодипин. Исследование было двойным слепым рандомизированным перекрестным. В него были включены 29 больных, получавших уденафил 100 мг в день против 10 мг в день амлодипина в течение 4 нед. После периода вымывания препаратов больные получали в течение 4 нед противоположный препарат.

Учитывали частоту приступов синдрома, выраженность приступа в клинических единицах, длительность эпизода, число пальцев, охваченных вазоконстрикцией, показатели качества жизни и состояние кровотока в пальцах ног. Уденафил по всем показателям не уступал эффективности амлодипина, и было вынесено заключение, что уденафил так же эффективен в лечении синдрома Рейно, как стандартный препарат амлодипин. Таким образом, амлодипин послужил эталонным препаратом при изучении эффективности уденафила при синдроме Рейно. Напомним, что он относится к группе фосфодиэстеразы 5-го типа [25].

Амлодипин может оказаться весьма полезным в совершенно неожиданной области, о чем свидетельствует клиническое наблюдение. Женщина в течение 30 лет страдала приступами мигрени. Некоторое урежение приступов мигрени наблюдалось при применении суматриптана. Попытка использо-

вания другого средства, показанного при мигрени (ломеризина), не принесла улучшения. Препарат был отменен. При этом у больной произошел подъем АД. Был назначен амлодипин. На амлодипине больная почувствовала значительное улучшение течения мигрени: приступы стали реже до 2 раз в месяц и стали протекать менее тяжело. Повторное применение анкеты качества жизни показало значительное улучшение ее показателей. Авторы считают, что следует продолжить исследования по изучению эффективности амлодипина при мигрени, и полагают, что он, возможно, займет важное место в лечении этого заболевания [26].

Как видно, у амлодипина выявляются достаточно интересные плейотропные свойства. Остается добавить, что у него обнаружен еще один важный эффект. И.Н.Медведев и Н.И.Громнацкий установили, что препарат подавляет внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных АГ с метаболическим синдромом [27]. Таким образом, с помощью амлодипина появляется возможность воздействовать на широкий спектр патогенетических факторов, приводящих к развитию и прогрессированию СС патологии [28].

Амлодипин и хроническая сердечная недостаточность

Как мы могли убедиться, амлодипин эффективен при многих серьезных синдромах и даже при атеросклерозе. Остается недостаточно выясненной его роль при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Общество по изучению сердечной недостаточности России РКО и РНМОТ в своих национальных рекомендациях 2013 г. [29] сообщают, что АК, замедляющие частоту сердечных сокращений (верапамил и дилтиазем), могут использоваться лишь у больных с начальными стадиями ХСН (I функционального класса) без застойных явлений, особенно у пациентов с преимущественно диастолической ХСН. При прогрессировании декомпенсации использование дилтиазема и верапамила ухудшает клиническое течение ХСН (уровень доказательности В). Далее указывается, что «из группы длительно действующих дигидропиридинов амлодипин (исследования PRAISE I и II) и фелодипин (исследование V-HeFT III) доказали способность не ухудшать прогноз больных с ХСН. При этом в некоторых случаях применение этих препаратов может улучшить клинику и уменьшить выраженность симптомов декомпенсации. Возможными показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении ХСН (на фоне основных средств лечения) считают:

- упорную стенокардию;
- сопутствующую стойкую гипертензию;
- высокую легочную гипертензию, в том числе при сопутствующей ХОБЛ;
- выраженную клапанную регургитацию».

Обратимся вкратце к результатам исследования PRAISE-2 по применению амлодипина при ХСН неишемического характера. В исследование включены 1654 больных с неишемической кардиомиопатией. Больные получали либо плацебо, либо амлодипин 10 мг в день. Наблюдение длилось 33 мес. За это время было установлено, что показатели летальных исходов, риск серьезных СС событий и госпитализаций в группах были одинаковыми. Тем не менее среди получавших амлодипин отмечено меньшее число больных с неконтролируемой гипертензией и приступами стенокардии [30].

Позиция амлодипина в российских и международных рекомендациях

Все перечисленные данные подтверждают высокую оценку амлодипина как многогранного препарата, снижающего летальность от СС причин [28].

В национальных и международных рекомендациях статус дигидропиридиновых АК в последние годы достаточно высок. Среди препаратов этой группы в большинстве рекомендаций выделяется амлодипин как эффективный и мультипотентный препарат, т.е. используемый при разных состояниях.

Рабочая группа по диабету, предиабету и СС заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) в своих рекомендациях от 2013 г. предлагает использование амлодипина (а также фелодипина, никардипина) в качестве альтернативы β-АБ для длительного использования у больных СД типа 2 [31].

В рекомендациях ESC по лечению гипертензии указывается, что АК больным АГ рекомендуются при ряде специфических ситуаций, таких как наличие асимптоматического атеросклероза, гипертрофия левого желудочка сердца, грудная жаба, периферический атеросклероз, изолированная систолическая гипертензия, беременность, принадлежность к негроидной расе [32].

В рекомендациях ESC по ведению больных со стабильной стенокардией [33] в качестве 1-й линии фигурируют β-АБ или пульсурежающие АК, в том числе дигидропиридинового ряда. При наличии ишемии или стенокардии АК занимают высокую позицию по доказанности этого утверждения – класс I, уровень А [33]. В рекомендациях ESC по лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема *ST* АК дигидропиридиновой группы рекомендуются для лечения больных с наличием стенокардии на фоне нитратов (класс I, уровень А), больных с вазоспастической стенокардией (класс I, уровень С), а также при стенокардии, когда β-АБ неэффективны или противопоказаны по каким-то причинам (класс I, уровень В) [34]. Уже было отмечено, что РКО рекомендовало амлодипин больным с диастолической ХСН, а также при высокой легочной гипертензии и выраженной клапанной регургитации [29]. Другие примеры, подтверждающие обоснованность перечисленных рекомендаций, были также представлены в статье. Соответствующие данные, иллюстрирующие эти показания, приводились ранее.

Таким образом, блокатор медленных кальциевых каналов, оригинальный амлодипин Норваск®, является универсальным антигипертензивным средством с подтвержденными плейотропными сосудистыми эффектами. Фармакокинетика амлодипина, характеризующаяся большим периодом полувыведения, обеспечивает удобство приема при длительном лечении. Благодаря многочисленным крупным КИ, проведенным на Норваске, упомянутым выше, доказаны его эффективность и безопасность, его значимость в улучшении прогноза СС заболеваний (особенно при АГ и ИБС), что делает его необходимым компонентом терапии у большинства больных с этими заболеваниями.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, 4 редакция. Системные гипертензии. М., 2010; 3: 5–26.

2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Антагонисты кальция в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Фокус на амлодипин. РМЖ. 2007.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА, 2005.
4. Sugano N, Hayashi K, Hosova T, Yokoo T. Mechanistic view of renal protective action of calcium channel blockade. Curr Hypertens Rev 2013; 9 (3): 187–92.
5. Морозова Т.Е., Андрущишина Т. Б. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина. Лечащий врач. 2013; 2: 7–12.
6. Nissen SE, Tuscou EM et al. 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 (18): 2217–25.
7. Trenkwalder P, Regourd E, Kluth-Pepper B, Sauerbrey-Wullkof N. Amlodipine besylate versus candesartan cilexetil in hypertensive patients-office and self-measured blood pressure: a randomized, double-blind, comparative, multicenter trial. Clin Drug Investig 2005; 25 (9): 567–77.
8. Vigil-De Gracia P, Dominguez L, Solis A. Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: a pilot clinical trail. J Matern Fetal Neonatal Med 2013; 31 [Epub ahead of print].
9. Chabine RA, Feldman RL, Giles TD et al. Randomized placebo-controlled trial of amlod angina. Amlodipine Study 160 Group. J Am Coll Cardiol 1993; 21 (6): 1365–70.
10. Deanfiend JE, Derty JM, Lichtlen PR et al. 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; 15 [24] (6): 1460–7.
11. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. BMC Med 2012; 10: 33.
12. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. Hypertension 2007; 50 (1): 181–8.
13. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding peridopril as reguired versus atenolol adding bendroflumethiazide as regured, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trail. Lancet 2005; 2005: 10–16; 366 (9489): 895–906.
14. Zhu D, Gao P, Holtbruegge W, Huang C. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of a single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 5 mg versus amlodipine 5 mg in hypertensive Asian patients. J Int Med Res 2014; 42 (1): 52–66.
15. Lee SA, Choi HM, Park HJ et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. Korean J Intern Med 2014; 29 (3): 315–24.
16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation 2000; 102: 1503–10.
17. Toth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril–Indapamide plus amlodipine in risk hypertensive patients). Am J Cardiovasc Drugs 2014; 14 (2): 137–45.
18. Lee IT, Hung YJ, Chen JF et al. Comparison of rht efficacy and safety profiles of two fixed-dose combinations of antihypertensive agents, amlodipine/benazepril versus valsartan/hydrochlorothiazide, in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. Clin Nher 2012; 34 (8): 1735–50; doi:10.1016/j clinthera 2012.06.014
19. Shima E, Katsube M, Kato T et al. Calcium channel blockers suppress cytokine-induced activation of human neutrophils. Am J Hypertens 2008; 21 (1): 78–84.
20. Kaynar K, Ulusoy S, Ovali E et al. TGF-beta and TNF-alpha producing effects of losartan and amlodipine on human mononuclear cell culture. Nephrology (Carlton) 2005; 10 (5): 478–82.
21. Asanuma H, Minamino T, Sanada S et al. A calcium channel blocker amlodipine increaseas coronary blood flow via both adenosine- and NO-dependent mechanisms in ischemic hearts. J Mol Cell Cardiol 2005; 39 (4): 605–14.
22. Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, Matsuoka H. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998: 25 (7–8): 572–6.
23. Siche JP, Baguet JP, Fagret D et al. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 2001; 14 (5 Pt 1): 424–8.
24. Zhong W, Chebolu S, Darmani NA. Broad-spectrum antiemetic efficacy of the L-type calcium channel blocker amlodipine in the least shrew (Cryptotisparva). Pharmacol Biochem Behav 2014; 120: 124–32.
25. Lee EY, Park JK, Lee W et al. Head-to-head comparison of udenafil vs amlodipine in the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: a double-blind, randomized, cross-over study. Rheumatology (Oxford) 2014; 53 (4): 658–64.
26. Nagai T, Igase M, Kawajiri M et al. Migraine improved by amlodipine medication in a case with hypertension. Nohon Ronen Igakkai Zasshi 2008; 45 (5): 546–9.
27. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Влияние амлодипина на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Клин. медицина. 2005; 83 (2): 37–40.
28. Oparil S, Bakir SE. Calcium antagonists in cardiovascular disease. Clinical evidence from morbidity and mortality trials. Drugs 2000; 2: 25–37.
29. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14, 7 (81): 379–472.
30. Packer M, Carson P, Elkayam U. PRAISE-2 Study Group et al. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study; prospective randomized amlodipine survival evaluation JACC 2013; 1 (4): 308–14.
31. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2013; 34: 3035–87.
32. ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; 34: 2159–19.
33. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; doi: 10. 1093/eurheartj/eht296
34. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Eur Heart J 2011; doi: 10. 1093/eurheartj/eht236

*

Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемически-реперфузионном повреждении

М.Г.Глезер[1,2], Е.И.Асташкин[1], М.В.Новикова[2]
[1]ГБОУ ВПО Первый государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России, Москва;
[2]ГБУ Городская клиническая больница №59, Москва

Резюме. В обзоре представлены как классические данные о механизме действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемически-реперфузионном повреждении, связанные с частичным ингибированием окисления длинноцепочечных жирных кислот и усилением метаболизма пирувата, так и новые представления о снижении уровня оксидативного стресса, уменьшении апоптоза кардиомиоцитов, выведения участков миокарда из состояния оглушения и гибернации. Описаны цитопротективные эффекты, связанные с ингибированием активации митохондриальной поры с транзиторной (временной) проницаемостью. Приведены клинические исследования, свидетельствующие о выраженном антиангинальном и противоишемическом эффекте препарата у пациентов со стабильной стенокардией, об уменьшении миокардиального повреждения при остром коронарном синдроме, при операциях на коронарных артериях. Особое внимание уделено последним данным о положительном влиянии длительного применения триметазидина на течение и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью.
Ключевые слова: триметазидин, ишемия, реперфузия, митохондриальная пора с транзиторной проницаемостью, оксидативный стресс, стенокардия, сердечная недостаточность, чрескожные вмешательства, аортокоронарное шунтирование.

The mechanism of action of metabolic cytoprotector trimetazidine in acute ischemia-reperfusion injury

M.G.Glezer[1,2], E.I.Astashkin[1], M.V.Novikova[2]
[1]First State Medical University named after I.M.Sechenov, Moscow;
[2]City Clinical Hospital №59, Moscow

Summary. The review presents, as the classical data on the mechanism of action of metabolic cytoprotector trimetazidine in acute ischemia/reperfusion injury associated with a partial inhibition of the oxidation of long chain fatty acids and increased metabolism of pyruvate, as well as new concepts of reducing the level of oxidative stress, reduction of cardiomyocyte apoptosis, elimination areas of myocardial stunning and hibernation state. Described cytoprotective effects associated with inhibition of activation of mitochondrial pore with transient (temporary) permeability. Presented clinical studies showing significant anti-anginal and anti-ischemic effect of the trimetazidine in patients with stable angina, to decrease myocardial damage in acute coronary syndrome, during intervention on the coronary arteries. Particular attention is given to the latest data on the positive effects of prolonged use of trimetazidine on the course and prognosis in patients with heart failure.
Key words: trimetazidine ischemia, reperfusion, mitochondrial pore with transient (temporary) permeability, oxidative stress, angina, heart failure, percutaneous intervention, coronary artery bypass grafting.

Сведения об авторах
Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; зав. лаб. функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России; ГБУ ГКБ №59 г. Москвы. E-mail: 287ast@mail.ru
Асташкин Евгений Иванович – д-р биол. наук, проф. каф. общей патологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; зав. лаб. экстремальных состояний НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Новикова Марина Вячеславовна – врач функциональной диагностики ГБУ ГКБ №59 г. Москвы

Следствием ишемии являются падение уровня аденозинтрифосфата (АТФ), разобщение гликолиза от окисления метаболита глюкозы – пирувата в митохондриях (МХ). В результате из пирувата образуется молочная кислота и развиваются метаболический ацидоз, нарушение ионного гомеостаза, падение сократительной активности сердца. В этих условиях использование АТФ начинает преобладать над его синтезом. Энергия, выделяемая при гидролизе АТФ, начинает расходоваться не только на сократительную работу сердца, но и на поддержание ионного гомеостаза клеток, мембранного потенциала на сарколемме и внутренней мембране МХ. Такое нецелевое использование АТФ наряду с падением его синтеза усугубляет дефицит АТФ и усиливает энергетическое голодание кардиомиоцитов [1].

Для оптимизации энергетического обмена в сердце необходимо увеличить окисление глюкозы (пирувата) или частично заингибировать окисление длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК) в МХ. При окислении одной молекулы глюкозы потребляется меньше кислорода по сравнению с окислением ЖК такой же длины, как глюкоза, что позволяет сердцу осуществлять метаболизм глюкозы с меньшим расходом кислорода, т.е. с большей эффективностью.

С этой целью используют метаболический цитопротектор – триметазидин. Особенностью триметазидина является то, что он одновременно решает две проблемы: тормозит окисление ДЦ-ЖК в МХ и уси-

ливает метаболизм пирувата в МХ. По этой причине триметазидин оптимизирует использование кислорода для синтеза АТФ в МХ, что имеет особо важное значение в условиях ишемии [1].

Триметазидин – производное пиперазина, хорошо растворим в жирах, что вызывает его накопление в липидном бислое клеточных мембран. При закислении цитоплазмы триметазидин переходит в форму однозарядного катиона, что способствует его транспорту в матрикс МХ за счет энергии разности электрических потенциалов на внутренней мембране МХ. Таким образом, в условиях ишемии и метаболического ацидоза триметазидин подвергается активации, что усиливает его биологические эффекты.

Установлено, что при ишемии триметазидин **тормозит β-окисление ДЦ-ЖК** на уровне четвертого фермента – 3-кетоацил-КоА-тиолазы. В результате снижается образование ацетил-КоА, увеличивается активность пируватдегидрогеназы, восстанавливается нарушенное при ишемии **сопряжение между гликолизом и окислением пирувата** в МХ. Это лежит в основе **нейтрализации триметазидином внутриклеточного ацидоза** [2]. Уменьшение степени внутриклеточного закисления кардиомиоцитов происходит также за счет влияния триметазидина на Na^+/H^+-обменник [3].

Триметазидин приводит к более **быстрому восстановлению высокоемких энергетических фосфатов (АТФ и креатинфосфата)** при реперфузии.

В результате усиления синтеза АТФ в МХ активируются Na^+/K^+-АТФаза плазматических мембран, а также Ca^{2+}-насосы плазматических мембран и саркоплазматического ретикулума, ответственные за удаление из цитоплазмы избыточных количеств ионов Na^+ и Ca^{2+}. Восстановление градиентов ионов Ca^{2+} и Na^+ через сарколемму, увеличение образования АТФ в МХ, вызываемое триметазидином, препятствуют снижению сократительной активности миокарда.

Цитопротективные эффекты триметазидина обусловлены также его способностью **уменьшать в цитоплазме содержание ДЦ-ЖК** вследствие их встраивания в фосфолипиды плазматической мембраны кардиомиоцитов, что приводит к ее стабилизации. Происходит это за счет того, что триметазидин **стимулирует фермент фосфатидилинозитолсинтазу (PI-синтазу) и ускоряет процессы фосфатидилинозитольного – инозитол фосфатного цикла** [5]. Важно, что, увеличивая активность PI-синтазы, триметазидин тем самым ускоряет распад инозитолтрифосфата (IP_3), уменьшая время его жизни. Вследствие этого снижается выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и происходит подавление активации генов, ответственных за образование белков-разобщителей, действующих на МХ; подавляется и гипертрофия миокарда, т.е. делает, по-видимому, невозможным реализацию полного действия катехоламинов на α-адренорецепторы. Есть прямые экспериментальные данные, свидетельствующие о способности триметазидина **уменьшать выраженность гипертрофии миокарда**, индуцируемой адреналином [5].

Помимо прямого влияния триметазидина на энергетический метаболизм миокарда его положительные эффекты могут быть обусловлены и другими механизмами. В частности, триметазидин может **уменьшать оксидативный стресс**. Это происходит за счет уменьшения образования чрезмерного количества радикалов кислорода, ингибируя движение к очагу воспаления в зоне некроза кардиомиоци-

РЕКЛАМА

тов нейтрофилов, которые увеличивают зону поражения, индуцируя апоптоз и/или некроз кардиомиоцитов.

Показано, что триметазидин снижает агрегацию нейтрофилов у пациентов со стабильной стенокардией [6]. По нашим данным, триметазидин по сравнению с плацебо увеличивает скорость и выраженность снижения количества лейкоцитов при остром инфаркте миокарда (ИМ), уменьшает спонтанную и стимулированную продукцию активных форм кислорода (АФК) [7, 8].

Существует несколько объяснений, по каким механизмам происходит уменьшение оксидативного стресса. Показано, что триметазидин способен напрямую ингибировать высвобождение гранулоцитами токсических веществ, в том числе и АФК, регулировать функционирование МХ [9–11], что может быть связано с более быстрым регрессом локальных проявлений воспаления [12].

По нашим данным, добавление триметазидина in vitro не только блокировало образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с сердечной недостаточностью II и III функционального класса (ФК) по NYHA [13], но и подавляло секрецию фактора некроза опухоли α перевиваемыми макрофагами [14].

Известно, что увеличение уровня ионов Ca^{2+} в цитоплазме провоспалительных клеток приводит к «самосборке» НАДФН-оксидазного ферментативного комплекса, ответственного за генерацию супероксид анионов, а также Ca^{2+}-зависимой секреции различных цитокинов. Ранее было показано, что Предуктал МВ уменьшает активность НАДФН-оксидазы нейтрофилов у пациентов с нестабильной стенокардией [15]. Нами было показано, что триметазидин снижает уровень Ca^{2+}, избирательно подавляя активность кальциевых каналов, регулируемых внутриклеточным кальциевым депо (Store Operated Ca^{2+}-channels – SOC-каналов) в плазматических мембранах HL-60 перевиваемых клеток [16]. Такие каналы экспрессированы в гладкомышечных клетках сосудов, в том числе коронарных.

Некоторые исследователи не исключают и прямого эффекта триметазидина как агента, связывающего уже образовавшиеся АФК [17]. Другие полагают, что триметазидин является антиоксидантом непрямого действия [18, 19] и, введенный до начала реперфузии, предотвращает образование свободнорадикальных форм кислорода [20].

Снижение выраженности оксидативного стресса может быть также обусловлено снижением перекисного окисления липидов, что определено по уменьшению уровня малонового диальдегида [21–23]. Снижение перекисного окисления липидов в цитоплазме в присутствии ионов железа и других двухвалентных металлов, возможно, связано с удалением ЖК из цитоплазмы и их встраиванием в плазматическую мембрану под влиянием триметазидина [2]. Согласно другому предположению триметазидин является комплексоном, который связывает металлы с переменной валентностью и тем самым подавляет генерацию гидроксил-радикалов из пероксида водорода в реакции Фентона [24].

С другой стороны, триметазидин может повышать активность эндогенных антиоксидантных систем, в частности супероксиддисмутазы [15, 22, 25, 26].

Под влиянием триметазидина показано подавление агрегации тромбоцитов и улучшение реологических свойств крови [22, 27, 28].

Показано также, что триметазидин может оказывать защитный эффект на пролиферацию, адгезию, миграцию и апоптоз эндотелиальных прогениторных клеток, вызванные окислительным стрессом перекисью водорода [22]. Эндотелиальные прогениторные клетки обеспечивают пополнение пула зрелых эндотелиальных клеток и тем самым «закрывают» дефекты эндотелиального слоя сосудов.

В настоящее время установлено, что гибель кардиомиоцитов по механизму апоптоза или некроза обусловлена изменением функциональной активности МХ, в которых во время ишемии формируется большой субмолекулярный канал, состоящий из множества компонентов. Такой митохондриальный канал с транзиторной (временной) проницаемостью (mPTP) открывается в МХ в самом начале реперфузии. В зависимости от продолжительности нахождения этого канала в открытом состоянии развивается апоптоз кардиомиоцитов (при частичном сохранении синтеза АТФ) или некроз, когда образование АТФ полностью прекращается. Показано, что ишемическое прекондиционирование и посткондиционирование в конечном итоге влияют на активность mPTP и предупреждают открывание такой мегапоры. Блокаду активации mPTP вызывает ряд лекарственных препаратов, оказывающих фармакологическое защитное кондиционирование. В экспериментальных системах триметазидин предупреждал открывание mPTP и защищал кардиомиоциты от повреждений, связанных с ишемией и реперфузией. Для активации mPTP необходимо выполнение трех условий – образование радикалов кислорода непосредственно в МХ; перегрузка МХ ионами Ca^{2+} и нейтральные значения внутриклеточного pH. Триметазидин подавлял активацию mPTP в результате снижения перегрузки матрикса МХ ионами Ca^{2+} и блокады образования радикалов кислорода в МХ. В условиях введения триметазидина in vivo он оказывал фармакологическое кондиционирование. Помимо этого триметазидин увеличивал активность внутриклеточного защитного ферментативного каскада, препятствующего открыванию mPTP [10, 29–31].

Защитные эффекты, которые оказывает триметазидин на кардиомиоциты при ишемически-реперфузионном повреждении, носят комплексный характер:

1. Триметазидин частично переключает энергетический обмен с окисления ДЦ-ЖК на окисление глюкозы, что оптимизирует использование кислорода и увеличивает синтез АТФ в условиях ишемии, а также способствует более быстрому восстановлению кислотно-щелочного равновесия, запасов АТФ и креатинфосфата в период реперфузии.
2. Триметазидин активирует ферменты, удаляющие из цитоплазмы кардиомиоцитов ДЦ-ЖК, способствует встраиванию ЖК в мембранные фосфолипиды и препятствует их накоплению в цитоплазме, тем самым восстанавливает барьерную функцию плазматической мембраны, формирует большую устойчивость мембран клеток к окислительному повреждению, предупреждает развитие липотоксического эффекта и гибель кардиомиоцитов.
3. Триметазидин уменьшает оксидативный стресс, снижая уровень радикалов кислорода, агрегацию и хемотаксис нейтрофилов, агрегацию тромбоцитов. Подавление образования радикалов кислорода нейтрофилами в очаге ишемии миокарда происходит в результате снижения в цитоплазме концентрации ионов Ca^{2+} и подавления объединения всех

компонентов НАДФН-комплекса на плазматической мембране.

4. Триметазидин предотвращает гибель клеток, обладает способностью закрывать mPTP, формирующуюся в МХ при ишемии/реперфузии [23, 32]:

- триметазидин снижает уровень ионов Ca^{2+} в цитоплазме гипертрофированных кардиомиоцитов, в связи с чем уменьшается поступление Ca^{2+} в матрикс МХ и это тормозит открывание mPTP;
- триметазидин снижает генерацию радикалов кислорода непосредственно в МХ, которые наряду с ионами Ca^{2+} активируют mPTP;
- триметазидин активирует в цитоплазме клеток ферменты, которые входят в состав защитного внутриклеточного сигнального каскада (p38, MAP и Akt), блокирующего активность mPTP [33];
- триметазидин предупреждает выход проапоптозных белков, в частности цитохрома С из МХ в цитоплазму, тем самым останавливает активацию каскада каспаз, ответственных за разрушение ДНК и запуск апоптоза [25, 34, 35].

В результате многонаправленного действия на процессы, которые происходят при ишемии и реперфузии, триметазидин обладает выраженным положительным клиническим эффектом. Большинство исследований, которые будут приведены ниже, выполнены с препаратом Предуктал МВ, который используют в дозе 35 мг 2 раза в день.

Хорошо известно, что препарат оказывает антиангинальное и противоишемическое действие как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами [36–39]. Проведенные метаанализы и систематические обзоры свидетельствуют о снижении частоты приступов стенокардии, уменьшении потребности в приеме короткодействующих нитратов и увеличении нагрузки до возникновения приступов стенокардии и возникновения депрессий *ST* [40–42].

При этом важно подчеркнуть, что добавление Предуктала МВ к β-адреноблокаторам дает более выраженный эффект, чем добавление нитратов [36, 38], и, что особенно важно, в 3 раза больше пациентов достигают I ФК стенокардии, что является целью терапии больных со стабильной стенокардией.

Особо отмечают позитивный эффект триметазидина у пациентов с сахарным диабетом (СД). При СД происходит нерационально высокое потребление кислорода, что снижает эффективность работы сердца. Это приобретает особое значение в условиях недостаточного поступления кислорода, как это происходит при ишемии.

Принимая во внимание однонаправленность изменений энергетического обмена, которые наблюдаются как при СД, так и при ишемии миокарда, а также учитывая разные механизмы возникновения наблюдаемых нарушений в метаболизме энергетических субстратов при этих патологиях, можно заключить, что СД потенцирует неблагоприятное воздействие ишемии на сердце. Усиление последствий ишемии при СД имеет принципиальное значение для нарушения энергетики сердца, поскольку в данных условиях ишемия начинает «срабатывать» при значительно меньших уровнях недостатка кислорода, которые в отсутствие СД не оказывают неблагоприятных эффектов на сердце.

В исследовании TRIMPOL 1 [43] (700 пациентов с ишемической болезнью сердца – ИБС и СД) назначение Предуктала приводило к достоверному уменьшению частоты приступов стенокардии (на 36%) и снижению потребности в нитроглицерине в неделю (на 46%). Объективизация этих данных с помощью велоэргометрических тестов показала, что лечение Предукталом привело к закономерному и достоверному увеличению толерантности к нагрузке с увеличением времени до появления болей (на 68%) и депрессии *ST* на электрокардиограмме (на 19%) и, соответственно, к улучшению ФК стенокардии. Важно, что интенсивность приступов болей, возникающих при нагрузке, уменьшилась на 30%.

В исследовании, проведенном Ю.А.Федоткиной и соавт. [44], Предуктал снижал как эпизоды болевой, так и безболевой ишемии у пациентов с ИБС и СД. Важно, что при СД типа 2 в достоверно большей степени снижалась потребность в приеме короткодействующих нитратов и увеличивалась толерантность к физической нагрузке, чем у пациентов с ИБС без СД. Достоверно улучшался фактор Виллебранда, свидетельствующий об улучшении эндотелиальной функции, которая значительно нарушена при СД.

В настоящее время накоплено довольно большое количество исследований, демонстрирующих тем или иным способом защитное действие **триметазидина при хирургических вмешательствах на коронарных артериях**. Так, в целом ряде исследований показано, что назначение триметазидина приводит к **уменьшению выхода в кровь маркеров миокардиального повреждения** (тропонина, креатинфосфокиназы – КФК, МВ КФК) [45–51].

Снижение выраженности ишемического повреждения при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКА) продемонстрировано также с помощью **инструментальных методов исследования**, в частности, отмечали уменьшение степени девиации сегмента *ST* при раздувании баллона или при введении стентов [52–55], меньшее число случаев нарушений ритма и приступов стенокардии, большим было время от раздувания баллона до начала приступа боли, а время до облегчения боли после сдувания баллона – меньшим [55].

Очень важным являются исследования с **длительным приемом Предуктала МВ**, который назначали за месяц до проведения реконструктивных операций на коронарных артериях и длительно после оперативного вмешательства Показано не только уменьшение выраженности миокардиального повреждения во время процедур чрескожной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования, но и дальнейшее более благоприятное течение восстановительного периода: в группе получавших Предуктал МВ в большей степени увеличивались толерантность к физической нагрузке, фракция выброса и меньше было число неблагоприятных событий [56].

Аналогично и в другом исследовании длительное назначение Предуктала МВ после ЧТКА приводило к более выраженному уменьшению объемов сердца (p=0,01) и более высокому индексу производительности миокарда (p=0,02) и обеспечивало более низкий уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) по сравнению с группой плацебо [57], достоверно большую величину фракции выброса [47, 56, 57].

В связи с этим интересны данные о возможности **влияния длительного лечения Предукталом МВ на прогноз**.

В соответствии с результатами, представленными в Корейском регистре острого ИМ (Korean Acute Myocardial Infarction Registry; 13 733 пациента в период 2005–2008 гг.), лечение триметазидином, начатое

сразу после ИМ, приводило к более низким значениям одногодичной общей смерти (2,3% vs 6,4%; относительный риск – ОР 0,41; 95% доверительный интервал – ДИ 0,18–0,97; p=0,042) и больших кардиальных событий, определенных как смерть + повторный ИМ + повторное вмешательство на коронарных артериях + аортокоронарное шунтирование (2,3% vs 9,5%; ОР 0,24; 95% ДИ 0,10–0,56; p=0,001) [58].

Опубликованы также результаты плацебо-контролируемого исследования по длительному (около 2 лет) применению триметазидина у 700 пожилых пациентов со стабильной ИБС и СД с сохраненной фракцией выброса после проведения стентирования. В течение 2-летнего наблюдения у людей, получавших триметазидин, значимо реже были случаи возвратной стенокардии (p=0,024) и тяжесть стенокардии, так же как и значимо меньше были случаи безболевой ишемии (p=0,009) и выше – выживаемость пациентов без приступов стенокардии (p=0,011). Функция левого желудочка (ЛЖ) оставалась стабильной, в то время как в группе получавших плацебо наблюдалось снижение фракции выброса и достоверность различий между группами была статистически значимой (p<0,01) [59].

Еще один аспект может привлечь внимание: возможность триметазидина предотвращать рестенозы лекарственно покрытых стентов. Так, у пациентов, получавших триметазидин (635 пациентов), рестенозы составили в среднем 7,7%. При этом в группе триметазидина частота рестенозов составила 4,2% vs 11,1% в группе стандартной терапии (p=0,001), фракция выброса была выше (65,4±10,7 vs 63,1±10,4; p=0,006), а число неблагоприятных кардиоваскулярных событий меньше в течение 1 года наблюдения (6,1% vs 10,8%; p=0,032) [60].

Достаточно большое количество исследований свидетельствует о том, что при длительном приеме этого препарата **улучшается течение сердечной недостаточности**.

Дело в том, что триметазидин может положительно влиять на еще два ишемических состояния, играющих важную роль в сократимости миокарда, – оглушение и гибернацию. Нами при проведении острого лекарственного теста (Предуктал 60 мг внутрь однократно) было показано, что триметазидин предупреждает или уменьшает степень оглушения миокарда, оцененного при ультразвуковом исследовании, вызванного динамической нагрузкой у больных со стабильной стенокардией. При проведении повторного нагрузочного теста через 2 ч после однократного приема Предуктала в дозе 60 мг на фоне увеличения толерантности к физической нагрузке значительно увеличивалось число сегментов, сохранявших нормальную сократимость при нагрузке, уменьшалось число гипокинетичных и дискинетичных сегментов. При расчете индекса сократимости степень выраженности нарушений сократимости уменьшалась достоверно и в среднем по группе составила 15% [61].

По данным Ю.И.Бузиашвили и соавт. [62], лечение триметазидином приводило к повышению фракции выброса, практически идентичному тому, которое было получено при хирургическом восстановлении кровотока у пациентов с ишемической кардиопатией и сердечной недостаточностью за счет уменьшения выраженности гибернации. Подтверждением этим данным могут служить исследования R.Belardinelli и соавт. [63]. Было показано, что назначение триметазидина в дозе 60 мг в течение 3 мес приводит к увеличению толерантности к физической нагрузке и это сочетается с уменьшением степени нарушения сократимости при проведении стресс-теста с добутамином – уменьшался индекс нарушения локальной сократимости как в покое, так и на высоте стресс-теста, увеличивалось время до наступления нарушений сократимости.

Важно, что при этом происходило достоверное уменьшение конечно-систолического объема и увеличение фракции выброса. При лечении триметазидином наблюдалось достоверное уменьшение числа гипокинетичных сегментов как в состоянии покоя, так и при нагрузочной пробе. Важно, что у пациентов, получавших триметазидин, не просто уменьшалось число гибернированных сегментов среди сегментов с гипокинезом, но и достоверно увеличивалось число сегментов без признаков гибернации при добутаминовом тесте.

Аналогичной направленности изменения, хотя и менее выраженные, отмечены среди сегментов, квалифицированных как акинетичные. Следовательно, можно полагать, что положительные сдвиги в увеличении сократимости фракции выброса и конечно-систолического объема ЛЖ обусловлены выведением части сегментов из «спящего» состояния. Именно это увеличение сократимости и является основанием для увеличения толерантности к нагрузке у этих больных: у 2/3 (11 из 19) пациентов увеличение систолического утолщения сегментов четко коррелировало с максимальным потреблением кислорода, характеризующего толерантность к нагрузке. В группе получавших плацебо ни в одном случае не наблюдалось увеличения индекса систолического утолщения миокарда, сопровождавшегося увеличением максимального потребления кислорода.

Таким образом, на сегодняшний день имеются данные о том, что применение триметазидина в комплексной терапии сердечной недостаточности ишемического генеза может иметь благоприятное влияние на клиническую картину заболевания и увеличивать толерантность к физической нагрузке пациентов за счет изменения сократительной способности миокарда.

Это может служить объяснением результатов, полученных в исследовании ПРИМА [64]. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом лечение Предукталом МВ уменьшает число пациентов, имеющих симптомы сердечной недостаточности, а также выраженность этих симптомов, таких как одышка, отеки. Аналогично и в исследовании ПРЕАМБУЛА [66] лечение Предукталом МВ у пациентов с явной клинической симптоматикой сердечной недостаточности увеличивало переносимость физических нагрузок, улучшало ФК сердечной недостаточности, оцененной по классификации NYHA, и качество жизни. Следует отметить, что, хотя триметазидин оказывает антиангинальный эффект, не влияя на параметры центральной гемодинамики, его прием сопровождается улучшением показателей сократимости миокарда и, в частности, увеличением фракции выброса у различных категорий пациентов с хронической ИБС. В российских исследованиях это демонстрировали неоднократно и, например, в исследовании ПЕРСПЕКТИВА [65], так же как у пациентов, получавших длительно Предуктал МВ после реконструктивных операций на коронарных артериях [51, 55], отмечено повышение фракции выброса.

В опубликованном в 2011 г. [67] метаанализе 11 исследований у пациентов со стабильной стенокарди-

ей показаны достоверное улучшение фракции выброса, снижение конечно-систолического объема сердца и улучшение сокращения стенок ЛЖ.

Известно, что и величина фракции выброса, и функциональное состояние пациентов довольно четко связаны с прогнозом при сердечной недостаточности. Важно, что в метаанализе 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включившем данные 955 пациентов с хронической сердечной недостаточностью [68], показаны не только уменьшение конечно-систолического объема сердца, увеличение фракции выброса ЛЖ, отчетливое улучшение толерантности к физической нагрузке и ФК сердечной недостаточности, но и значимое снижение риска смерти по всем причинам (на 71%), а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций (на 58%) у пациентов, комплексная терапия которых включает триметазидин. Позднее эти данные были подтверждены еще в одном метаанализе исследований по сердечной недостаточности [69].

В ретроспективном анализе результатов нескольких многоцентровых исследований у пациентов с сердечной недостаточностью [70] было подтверждено снижение при лечении триметазидином общей смертности на 11,3% (p=0,015) и смертности в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями – на 8,5%, частоты госпитализаций – на 10,4%. Увеличивалась выживаемость пациентов без госпитализаций на 7,8 мес (p<0,0005).

Таким образом, эффект Предуктала МВ комплексный и может сохранять, защищать сердце от развития различных ишемических синдромов (оглушение и гибернация, некроз и апоптоз) и ишемически-реперфузионного повреждения путем фармакологического пре- и посткондиционирования. Его включение в комплексную терапию ИБС обосновано и целесообразно.

Литература

1. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизм действия миокардиальных цитопротекторов. Новый взгляд. Энергетический обмен сердца. Вып. 3. М.: Медиком, 2010.

2. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: 31P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. Arch Int Pharmacodyn Ther 1987; 286 (1): 97–110.

3. Lagadic-Gossmann D, Le Prigent K, Feuvray D. Effects of trimetazidine on pHi regulation in the rat isolated ventricular myocyte. Br J Pharmacol 1996; 117 (5): 831–8.

4. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Trimetazidine preservation of the energy potential of the myocardium during ischemia and reperfusion. Phosphorus NMR spectroscopy study of the isolated heart. Presse Med 1986; 15 (35): 1758–61.

5. Tabbi-Anneni I, Lucien A, Grynberg A. Trimetazidine effect on phospholipid synthesis in ventricular myocytes: consequences in alpha-adrenergic signaling. Fundam Clin Pharmacol 2003; 17 (1): 51–9.

6. Kowalski J, Pawlicki L, Baj Z et al. Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing. Pol Merkur Lekarski 2000; 9 (50): 548–51.

7. Куликов С.В., Сайгитов Р.Т., Васильев С.В. и др. Влияние триметазидина на продукцию активных форм кислорода у больных с острым коронарным синдромом. Тезис 1. 5-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2008.

8. Куликов С.В., Сайгитов Р.Т., Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Изменение уровня лейкоцитов периферической крови при добавлении триметазидина к терапии больных с острым коронарным синдромом. Тезисы Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии». М., 2008; с. 40–1.

9. Fabiani JN, Farah B, Vuilleminot A et al. Chromosoma laberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in theis chaemic human heart. Eur Heart J 1993; 14 (Suppl. G): 12–7.

10. Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol 2005; 39 (6): 893–9.

11. Романов В.А., Кратнов А.Е., Романова Н.В., Хрусталев О.А. Особенности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов у больных нестабильной стенокардией и его коррекция Предуктамом. Патологическая физиология и эксперим. терапия. 2003; 3: 14–7.

12. Tetik C, Ozden A, Calli N et al. Cytoprotective effect of trimetazidine on 60 minutes of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. Transpl Int 1999; 12 (2): 108–12.

13. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Орехова Н.С. и др. Триметазидин снижает спонтанный индуцированный уровень радикалов кислорода в образцах крови пожилых женщин с СН in vitro. Материалы 5-й Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья». 2011; М.: Медиком, с. 3–4.

14. Винокуров М.Г., Асташкин Е.И., Юринская М.М. и др. Триметазидин блокирует депо-регулируемые Ca^{2+}-каналы в перевиваемых фагоцитах человека и снижает секрецию фактора некроза опухоли. ДАН, 2011; 441 (3): 301–4.

15. Романов В.А., Кратнов А.Е., Романова Н.В., Хрусталев О.А. Особенности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов у больных нестабильной стенокардией и его коррекция Предуктамом. Патологическая физиология и эксперим. терапия. 2002; 2: 15–7.

16. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Грачев С.В. Влияние триметазидина на внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} в промиелоцитах линии HL-60 человека. Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2008; 7 (5): 62–7.

17. Marton Z, Halmosi R, Horvath B et al. Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 38 (5): 745–53.

18. Тихазе А.К., Ланкин В.З., Жарова Е.А., Колычева С.В. Триметазидин как антиоксидант непрямого действия. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000; 130 (10): 951–3.

19. Tritto I, Wang P, Kuppusamy P et al. The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. J Cardiovasc Pharmacol 2005; 46 (1): 89–8.

20. Maupoil V, Rochette L, Tabard A et al. Evolution of free radical formation during low-flow ischemia and reperfusion in isolated rat heart. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4 (Suppl. 4): 791–5.

21. Shirahase H, Suzuki Y, Osumi S et al. Inhibitory effects of trimetazidine dihydrochloride on aggregation, serotonin release and malondialdehyde production in rabbit platelets. Jpn J Pharmacol 1988; 47 (1): 29–34.

22. Wu Q, Qi B, Liu Y et al. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H_2O_2-induced injury: involvement of antioxidation and Akt/eNOS signaling pathways. Eur J Pharmacol 2013; 707 (1–3): 87–94.

23. Guarnieri C, Muscari C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium. Pharmacology 1993; 46 (6): 324–31.

24. Tselepis A, Doulias P, Lourida E et al. Trimetazidine protects low-density lipoproteins from oxidation and cultured cells exposed to H_2O_2 from DNA damage. Free Radic Biol Med 2001; 30 (12): 1357–64.

25. Ruixing Y, Wenwu L, Al Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. Transl Res 2007; 149 (3): 152–60.

26. Калинина Е.В., Комиссарова И.А., Заславская Р.М. и др. Влияние метаболической терапии на уровень внутриклеточных антиоксидантных систем у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. Клин. мед. 2000; 78 (1): 40–3.

27. Astarie-Dequeker C, Joulin Y, Devynck MA. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23 (3): 401–7.

28. Devynck MA, Le Quan Sang KH, Joulin Y, Mazeaud M. Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets. Eur J Pharmacol 1993; 245 (2): 105–10.

29. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Гибель клеток при ишемии/реперфузии сердца. Современные подходы к профилактике и лечению. Энергетический обмен сердца. Вып. 4. М.: Медиком, 2012.

30. Javadov S, Karmazyn M, Escobales N. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. J Pharmacol Exp Ther 2009; 330 (3): 670–8.

31. Argaud L, Gateau-Roesch O, Chalabreysse L et al. Preconditioning delays Ca^{2+}-induced mitochondrial permeability transition. Cardiovasc Res 2004; 61 (1): 115–22.
32. Debina L, Vaillant F, Tabib A et al. Trimetazidine demonstrated cardioprotective effects through mitochondrial pathway in a model of acute coronary ischemia. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2013; 386 (3): 205–15.
33. Khan M, Meduru S, Mostafa M et al. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and Akt signaling. J Pharmacol Exp Ther 2010; 333 (2): 421–9.
34. Yin RX, Liang WW, Liu TW et al. Inhibitory effect of trimetazidine on cardiac myocyte apoptosis in rabbit model of ischemia-reperfusion. Chin Med Sci J 2004; 19 (4): 242.
35. Глезер М.Г., Новикова М.В., Киселева И.В., Сайгитов Р.Т. Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии β-адреноблокаторами пролонгированной формы триметазидина или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией. Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2006; 6 (4): 57–64.
36. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией терапии Предукталом МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ. Кардиология. 2012; 11: 4–11.
37. Оганов Р.Г., Глезер М.Г. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией β-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология. 2007; 3: 4–13.
38. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. WCC-12-ABS-1257.
39. Vitale C, Spoletini I, Malorni W et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. Int J Cardiol 2013; 168 (2): 1078–81.
40. Marzilli M, Klein W. Efficacy of tolerability of trimetazidine in stable angina: A meta-analysis of randomized, double-blind controlled trail. Coron Artery Dis 2003; 14 (2): 171–9.
41. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev 2005; 4: CD003614.
42. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Cardiology 2011; 120 (2): 59–72.
43. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13 (3): 217–22.
44. Федоткина Ю.А., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. и др. Применение триметазидина при ишемической болезни сердца в сочетании с СД. Сахарный диабет. 2002; 2: 1–8.
45. Bonello L, Sbragia P, Amabile N et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. Heart 2007; 93 (6): 703–7.
46. Xu XH, Zhang WJ, Zhou YJ et al. Effects of trimetazidine therapy on left ventricular function after percutaneous coronary intervention. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2013; 41 (3): 205–9.
47. Lin X, Ma A, Zhang W et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention. Pak J Med Sci 2013; 29 (2): 545–8.
48. TÃnerir B, Colak O, Alata O et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1999; 68 (6): 2173–6.
49. Martins GF, Siqueira Filho AG, Santos JB et al. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting. Arq Bras Cardiol 2011; 97 (3): 209–16.
50. Iskesen I, Kurdal AT, Eserdag M et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery. Heart Surg Forum 2009; 12 (3): E175–9. doi:10.1532/HSF98.2008113
51. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергнутых аортокоронарному шунтированию. Кардиология. 2009; 49 (2): 15–21.
52. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. Eur Heart J 1992; 13 (8): 1109–15.
53. Steg PG, Grollier G, Gallay P et al. LIST Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2001; 77 (2–3): 263–73.
54. Polo ski L, Dec I, Wojnar R, Wilczek K. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischaemia during percutaneous coronary angioplasty. Curr Med Res Opin 2002; 18 (7): 389–96.
55. Лопатин Ю.М., Дронова Е.Н. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. Сердце: журн. для практикующих врачей. 2011; 10 (1): 67–72.
56. Demirelli S, Karakelleo lu S, GÃndo du F et al. The impact of trimetazidine treatment on left ventricular functions and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with non-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. Korean Circ J 2013; 43 (7): 462–7.
57. Peng JJ, Ma ZM, Ren WL et al. Clinical outcomes of trimetazidine in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction without ST segment resolution after primary percutaneous coronary intervention. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2009; 89 (20): 1399–401.
58. Kim JS, Kim CH, Chun KJ et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. Clin Res Cardiol 2013; 102 (12): 915–22.
59. Xu X, Zhang W, Zhou Y et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. Clin Drug Investig 2014; 34 (4): 251–8.
60. Chen J, Zhou S, Jin J et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. Int J Cardiol 2014; 174 (3): 634–9.
61. Персиянов-Дубров И.В., Глезер М.Г., Соболев К.Э. Влияние триметазидина на предотвращение «оглушения» миокарда, вызванного физической нагрузкой. VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы доклада. М., 1999; с. 214.
62. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца. Кардиология. 1999; 6: 33–8.
63. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. Eur Heart J 2001; 22 (23): 2164–70.
64. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. Кардиология. 2008; 12: 1–4.
65. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА. Часть II. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6): 70–80.
66. Мареев В.Ю. Исследование ПРЕАМБУЛА (ПРЕдуктал МВ в АМБУЛАторном лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях реальной амбулаторной практики). Реестр клинических исследований. 2009; 3.
67. Hu B, Li W, Xu T et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin Cardiol 2011; 34 (6): 395–400.
68. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart 2011; 97 (4): 278–86.
69. Zhang L, Lu Y, Jiang H et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 59 (10): 913–22.
70. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study. Int J Cardiol 2013; 163 (3): 320–5.

Функциональная значимость вазомоторной дисфункции артерий в клинической оценке миокардиальной ишемии при нарушении углеводного обмена

И.П.Татарченко[1], Н.В.Позднякова[1,2], А.Г.Мордовина[1,2], О.И.Морозова[1]
[1]ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава России;
[2]ФГБУЗ Медико-санитарная часть №59 ФМБА России, Пенза

Резюме. Исследована взаимосвязь между выраженностью безболевой ишемии миокарда и функциональным состоянием эндотелия артерий, изучали значимость нарушения вазомоторной функции с утратой способности к потокзависимой вазодилатации как фактора риска, повышающего вероятность возникновения эпизодов безболевой ишемии миокарда у больных сахарным диабетом типа 2.
Под наблюдением находились 128 больных – 66 мужчин и 62 женщины, средний возраст – 59,3±4,7 года. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании в соответствии с протоколом, утвержденным решением локального этического комитета. У больных с ишемической болезнью сердца при наличии сопутствующего сахарного диабета типа 2 преобладали суточная продолжительность эпизодов ишемии миокарда и максимальная глубина снижения сегмента *ST*. У пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом снижена эндотелийзависимая вазодилататорная реакция (эндотелийзависимая вазодилатация – 3,7±1,1%), нарушение функционального состояния эндотелия сосудов коррелирует с частотой регистрации безболевой ишемии (R=-0,68; p<0,05) и продолжительностью эпизодов безболевой ишемии миокарда (R=-0,53; p<0,01).
Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, вазомоторная функция артерий, сахарный диабет типа 2.

The functional significance of vasomotor arteries dysfunction in the clinical assessment of myocardial ischemia in case of carbohydrate metabolism disorder

I.P.Tatarchenko[1], N.V.Pozdnyakova[1,2], A.G.Mordovina[1,2], O.I.Morozova[1]
[1]Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners;
[2]Federal State Health Institution, Medical Unit №59, Penza

Summary. We investigated the relationship between the severity of silent myocardial ischemia and the functional state of arteries endothelium. We studied the significance of violations of vasomotor function with the loss of the ability to flow-dependent vasodilation as a risk factor, which increases the probability of the episodes of silent myocardial ischemia among patients with Type II DM. We observed 128 patients (66 male and 62 female), average age was 59,3±4,7. Each patient signed an agreement to take part in our research as a volunteer. The agreement was adopted by the local ethics committee.
Patients with coronary heart disease and Type II DM had dominating daily duration of episodes of myocardial ischemia and a maximum depth of *ST* segment depression. Besides, they had reduced endothelium-dependent vasodilation reaction (EDVD=3,7±1,1%). The violation of the functional state of the vascular endothelium correlates with the registration frequency (R=-0,68; p<0,05) and the duration of episodes of silent myocardial ischemia (R=-0,53; p<0,01).
Key words: silent myocardial ischemia, vasomotor function of arteries, Type II Diabetes Mellitus.

Сведения об авторах
Татарченко Иван Порфирьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ
Позднякова Надежда Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ, гл. терапевт ФГБУЗ Медико-санитарная часть №59. E-mail: pozdnyakova-n-v@rambler.ru
Мордовина Алла Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ, врач-эндокринолог ФГБУЗ Медико-санитарная часть №59
Морозова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ

Основной причиной высокой инвалидизации и смертности у больных сахарным диабетом (СД) являются кардиоваскулярные нарушения. Сочетанное влияние специфических факторов – гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности – ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, которые занимают ведущее место среди причин смертности населения в индустриально развитых странах. Однако атипичное течение ишемической болезни сердца (ИБС) затрудняет диагностику коронарной недостаточности у больных СД, приводит к более позднему обнаружению заболевания, часто уже на стадии тяжелых осложнений в виде внезапной смерти или недостаточности кровообращения [1]. Бессимптомная ишемия миокарда встречается в 2–4 раза чаще при СД [2], существует мнение, что наличие безболевой ишемии миокарда (БИМ) повышает риск развития таких осложнений, как острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия [3].

Несмотря на то, что патогенетические механизмы безболевой и болевой ишемии считаются едиными и обусловлены несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и коронарным кровотоком, до

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа I (n=60)	Группа II (n=68)
Мужчины/женщины (n)	26/34	40/28
Возраст, лет	59,8±4,3	58,7±4,8
Курение (мужчины/женщины, n)	24/5	32/4
ИМТ, кг/м^2	33,1±3,6	28,7±3,1
АГ 1-й степени, n/%	35/58,3	20/69,7
АГ 2-й степени, n/%	21/35	10/30,3
Стабильная стенокардия напряжения (n)		
I ФК	14	15
II ФК	24	28
III ФК	22	25
Отягощенный наследственный анамнез		
по СД, n/%	48/80	8/11,8
по ССЗ, n/%	52/86,7	61/89,7
Длительность заболеваний, годы		
ИБС	6,4±1,5	5,9±3,2
АГ	12,3±3,5	13,4±3,5
СД	8,7±2,2	–
Гипердислипидемия, n/%	54/90	53/77,9
Признаки хронической сердечной недостаточности, %	42/60	37/54,4

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; гипердислипидемия – общий холестерин более 5,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 3 ммоль/л при холестерине липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л; n – абсолютное число лиц, имеющих данный показатель; % – число лиц, имеющих данный показатель, от общего числа лиц, включенных в исследование.

настоящего времени нет четкого ответа на вопрос о причинах бессимптомной миокардиальной ишемии.

У пациентов с сопутствующим СД отсутствие болевого синдрома при эпизодах ишемии связывают с потерей чувствительности опиоидных рецепторов к аденозину – одному из медиаторов кардиальной боли [3]. По мнению других [4], бесспорный вклад в развитие «немой» ишемии миокарда у больных диабетом вносит диабетическая автономная нейропатия. Привлекает внимание клиницистов значимость вазомоторной дисфункции эндотелия артерий при формировании сосудистых осложнений [5]. Не вызывает сомнений, что эндотелий сосудов играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки [6].

При СД снижается возможность синтезировать оксид азота эндотелиальными клетками [7], способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, в то время как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. Это состояние определяется как эндотелиальная дисфункция (ЭД). Ведущими проявлениями ЭД служат нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки [8].

Нарушение функции эндотелия коронарных артерий проявляется снижением коронарного резерва, неспособностью сосудов к адекватному расширению при повышении потребности миокарда в кислороде, что играет значимую роль в возникновении и прогрессировании ишемии. По утверждению V.Schachinger и соавт. [9], ЭД сосудов свойственна больным с риском коронарного атеросклероза, но при диагностированной ИБС она приобретает роль маркера сердечно-сосудистых событий. Однако данное предположение поддерживается не всеми авторами, как и достоверное различие в распространенности БИМ при наличии СД.

В ходе собственной работы мы исследовали взаимосвязь между выраженностью БИМ и функциональным состоянием эндотелия артерий, изучали значимость нарушения вазомоторной функции с утратой способности к потокзависимой вазодилатации как фактора риска, повышающего вероятность возникновения эпизодов БИМ у больных СД типа 2 (СД 2). Полагаем, что полученные данные позволят уточнить патофизиологические механизмы возникновения безболевой ишемии и обоснованно выбрать лечебную тактику.

Материал и методы исследования

В исследование включали пациентов со стабильным течением коронарной болезни сердца на протяжении предшествующего месяца с устойчивым синусовым ритмом, в том числе страдающих СД 2, при условии, что эти больные находятся на лечении пероральными сахароснижающими препаратами. Критерии исключения: артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени (артериальное давление более 180/110 мм рт. ст.), наличие клапанных пороков сердца и хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса (ФК), наличие хронической печеночной, почечной недостаточности, хронических заболеваний легких с дыхательной недостаточностью, наличие в анамнезе мозгового инсульта.

Под наблюдением находились 128 больных – 66 мужчин и 62 женщины, средний возраст – 59,3±4,7 года. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании в соответствии с протоколом, утвержденным решением локального этического комитета (табл. 1).

В группу I (n=60) включены больные с ИБС при наличии СД 2. Длительность СД – 6,4±1,5 года. Уровень гликемии натощак составлял 7,7±1,5 ммоль/л. Группу II (n=68) составили пациенты с ИБС без нарушения углеводного обмена.

Комплекс обследования, кроме проведения клинико-лабораторных исследований, включал ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочное тестирование (по протоколу R.Bruce), эхокардиографию, ультразвуковое исследование сосудов с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА).

Ультразвуковую допплерографию сосудов проводили в положении больного лежа на спине после 10-минутного отдыха до 10 ч утра натощак. При сканировании общей сонной артерии (ОСА), ПА, общей бедренной артерии (ОБА) и большеберцовых артерий использовали линейный датчик с возможностью визуализации в диапазоне частот 5–12 Гц.

При исследовании в В-режиме изучали следующие параметры: проходимость сосуда, его геометрию (соответствие хода сосуда анатомической траектории); диаметр сосуда (внутрипросветный), состояние сосудистой стенки (целость, толщину комплекса интима–медиа – КИМ, эхогенность, степень дифференцировки на слои, форму поверхности);

состояние просвета сосуда (наличие, локализацию, протяженность, эхогенность внутрипросветных образований, степень нарушения проходимости); состояние периваскулярных тканей (наличие, форму, степень, причину экстравазального воздействия). При исследовании в спектральном допплеровском режиме анализировали количественные показатели кровотока: пиковую систолическую скорость (V_{ps}, см/с); максимальную конечную диастолическую скорость (V_{ed}, см/с), диастолическую скорость (V_d, см/с) – оценивали в артериях с высоким периферическим сопротивлением, анализировали усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX, см/с), индекс периферического сопротивления (RI).

Для оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией – определение ЭЗВД ПА по методу D.Celermajer, K.Sorensen [10]. Датчик располагали в продольном сечении на 3–4 см выше локтевого сгиба. Исходно измеряли диаметр ПА и скорость кровотока по ней. Реактивная гиперемия создавалась путем наложения манжеты сфигмоманометра на область верхней трети плеча. В течение 3–4 мин поддерживали давление в манжете, превышающее систолическое давление у данного пациента на 40 мм рт. ст. После декомпрессии последующие измерения проводили через 60 с. ЭЗВД рассчитывали по формуле:

ЭЗВД = [(диаметр ПА после пробы - диаметр ПА исходно)/диаметр ПА исходно)]× 100%.

Степень прироста диаметра ПА>10% расценивали как сохраненную ЭЗВД, при нарушении вазомоторной функции эндотелия – прирост диаметра ПА<10%. Дополнительную информацию о состоянии вазомоторной функции сосудистого эндотелия получали с помощью метода транскраниального дуплексного сканирования с выполнением нагрузочного теста, активирующего метаболические механизмы влияния на эндотелий, – пробы с задержкой дыхания. Характер реакции на функциональный нагрузочный тест анализировали с учетом индекса реактивности (ИР) [11]:

1) положительная – ИР 1,1–1,4;
2) отрицательная – ИР 0,9–1,1;
3) парадоксальная – ИР<0,9.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили при обычном повседневном режиме больного. Обязательным условием было ведение больным дневника во время записи ЭКГ, в котором он подробно фиксировал характер своей деятельности и субъективные ощущения. Анализ результатов исследования включал, кроме компьютерной расшифровки, визуальный просмотр отдельных фрагментов записи ЭКГ, что повышало достоверность заключений. Ишемические изменения анализировали с учетом поправки на исходное положение сегмента *ST* – подъема сегмента *ST* или его снижения. При оценке каждого эпизода отмечали наличие или отсутствие болей (по дневнику или маркеру на мониторной записи), рассчитывали общую продолжительность суточной депрессии сегмента *ST* (суточная ишемия миокарда – СИМ), максимальную глубину снижения сегмента *ST* (ST_{max}), частоту сердечных сокращений (ЧСС) в начале болевых и безболевых эпизодов смещения *ST*.

При анализе желудочковых нарушений ритма изучали морфологию аритмии, интервал сцепления желудочковой экстрасистолии, связь с нагрузкой и ишемическими эпизодами.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей функциональных методик

Показатель	Группа I (n=60)	Группа II (n=68)
Наличие БИМ (n)	56/93,3%*	40/58,8%
Количество БЭИМ	2,1±0,3	2,1±0,43
Количество БИМ	2,8±0,4*	1,1±0,3
СИМ, мин	45,3±3,2*	33,6±2,4
БЭИМ, мин	14,7±2,5	15,2±1,7
БИМ, мин	31,1±2,1*	18,6±2,2
Глубина депрессии сегмента *ST*, мм		
средняя	1,53±0,4	1,5±0,2
максимальная	2,5±0,2*	1,8±0,3
Средняя ЧСС, уд/мин		
в начале БЭИМ	116±2,3	122±1,8
в начале БИМ	97±1,9*	108±3,1
Желудочковые нарушения ритма во время эпизодов ишемии, n/%	12/20*	8/11,8
Объем выполненной работы, Вт	400±20*	580±20
Пороговая мощность нагрузки, Вт	66,5±2,3*	83,3±2,8
Время появления депрессии *ST* сегмента, мин	6,7±0,3*	8,6±0,4
Время появления болевого синдрома, мин	7,3±0,4	8,5±0,7

*p<0,05 – различие достоверно.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проведены в системе статистического анализа Statistika (пакет прикладных программ Statistika фирмы StatSoft Inc., версия 6.0.).

Результаты исследования и обсуждение

В табл. 2 представлены данные сравнительной оценки эпизодов ишемии миокарда по результатам суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочного тестирования в группах I и II.

В группе I периоды БИМ отмечены у 93,3% больных, болевые эпизоды ишемии миокарда (БЭИМ) выявлены у 66,7% пациентов в виде загрудинной сжимающей боли, чувства дискомфорта в области грудной клетки, сопровождающегося появлением одышки. При анализе суточного тренда сегмента *ST* и дневниковой записи пациентов в 60% наблюдений зарегистрировано сочетание БЭИМ и БИМ. Лишь у 6,7% больных СД 2 выделены только БЭИМ, тогда как в 33,3% случаях ишемические эпизоды депрессии *ST* сегмента в течение суток не сопровождались какими-либо субъективными проявлениями, различие достоверно в сравнении с аналогичными показателями группы II, χ^2=5,4 (p<0,05).

В группе II только БИМ в течение суток регистрировалась в 9 (13,2%) случаях, частота выявления БЭИМ составила 59 (88,6%) наблюдений, причем у 28 (41,2%) больных выделены лишь болевые эпизоды ишемии. Исходя из дневниковых записей, у 51,7% больных с ИБС отмечали сочетание болевых и безболевых эпизодов ишемии.

Достоверное различие получено при оценке продолжительности всех эпизодов ишемии миокарда за сутки в группах I и II: 45,3±3,2 и 33,6±2,4 мин соответственно (p<0,03).

Средняя глубина депрессии *ST*-сегмента существенно не отличалась у пациентов двух групп, однако максимальная глубина снижения *ST* в группе I превышала аналогичный показатель в группе II: 2,4±0,2 и 1,6±0,3 мм соответственно (p<0,05). Величины ЧСС в

Таблица 3. Показатели пробы с реактивной гиперемией в группах больных

Показатели	Группа I		Группа II	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Диаметр ПА, мм	3,8±0,19	3,94±0,11**	4,07±0,18	4,57±0,12*
V_{ps}, м/с	0,62±0,04	0,84±0,06	0,64±0,05	0,92±0,04*
V_{ed}, м/с	0,10±0,05	0,13±0,03	0,12±0,06	0,16±0,03*
ТАМХ, м/с	0,12±0,03	0,29±0,06**	0,13±0,02	0,43±0,04*
ЭЗВД ПА, %	3,7±1,1**		12,3±2,1%	

*p<0,05 – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; **p<0,05 – различие достоверно между показателями групп I и II.

начале болевых и безболевых эпизодов по группам достоверно не различались.

У пациентов группы I объем выполненной работы, пороговая мощность оказались достоверно ниже, чем у пациентов группы II. При нагрузочном тестировании у 85% больных группы I ишемическое смещение *ST*-сегмента отмечалось более чем по 6 отведениям ЭКГ.

Оценка способности воспринимать болевые ощущения, связанные с преходящей ишемией миокарда, имеет прогностическое значение при стабильной стенокардии. Для больных приступ стенокардии/эквивалент стенокардии представляется сигналом, позволяющим регулировать их повседневную физическую активность. Отметим, что во время нагрузочного тестирования у пациентов группы I получено в 27 (45%) наблюдениях позднее появление приступа боли с запаздыванием по отношению к ишемическому смещению *ST*-сегмента, в 31 (51,7%) – возникновение болевого синдрома совпало с появлением ишемических проявлений на ЭКГ, но в двух случаях болевой синдром предшествовал появлению депрессии *ST*-сегмента. В группе II проведенный анализ показал иные данные: число больных с преждевременным/одновременным появлением стенокардии/ее эквивалентов составило 85,3% и превысило число больных с поздним появлением приступа боли (14,7%); p<0,02. Мы предполагаем, что полученные в группе I в сравнении с группой II данные по частоте выявления при нагрузочном тестировании пациентов с более поздним возникновением приступа/эквивалента стенокардии по отношению к ишемическому смещению *ST*-сегмента (соответственно 45 и 14,7%; p<0,03) можно объяснить повышением порога болевой чувствительности у больных инсулинорезистентным СД, которое связано с изменением нейронального компонента противоболевой ингибиторной системы, включающей не только проводники болевой чувствительности, но и периферические рецепторы в миокарде.

Полученные данные согласуются с результатами анализа суточного мониторирования ЭКГ. Вероятность возникновения бессимптомных эпизодов депрессии *ST* при СД у больных с ИБС значительно выше, чем у больных с ИБС без нарушения углеводного обмена. Соотношение БИМ/БЭИМ в группе I составило 1,29 и превысило аналогичный показатель у пациентов группы II – 0,52 (χ^2=3,84; p<0,05).

Однако, на наш взгляд, патогенез возникновения БИМ при нарушении углеводного обмена сложен и, по-видимому, связан не только с автономной кардиальной нейропатией, но и с развитием ангиопатии, нарушением микроциркуляции. Ни при каком другом заболевании не происходит столь масштабного поражения сосудистого русла, как при СД, что обусловлено воздействием гипергликемии на основную клетку-мишень – эндотелий сосудов [12].

При изучении функциональных особенностей сосудистого эндотелия в анализируемых группах собственного исследования заслуживают внимания результаты по определению ЭЗВД ПА (табл. 3).

Исходный диаметр ПА в анализируемых группах достоверно не отличался: соответственно 3,8±0,19 и 4,07±0,18 мм. При оценке эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса у пациентов группы I при наличии СД во всех случаях диагностирована вазомоторная дисфункция эндотелия, индуцированная напряжением сдвига. Диаметр ПА после снятия манжеты по группе увеличился лишь на 3,7±1,1% от исходного значения. При этом у 32 (53,3%) больных выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, т.е. менее 10% от исходного, у 16 (26,7%) – в виде отсутствия прироста диаметра ПА и у 12 (20%) больных – в виде патологической вазоконстрикции.

Интересен и тот факт, что у больных СД 2 с наличием эпизодов ишемии миокарда при отсутствии субъективных проявлений (33,3% от общего числа больных группы I) отмечена дисфункция эндотелия, индуцированная напряжением сдвига, в виде отсутствия прироста диаметра ПА и в виде патологической вазоконстрикции соответственно в 15 и 18,3% наблюдений.

Корреляционный анализ показал достоверную отрицательную взаимосвязь в группе I между ЭЗВД ПА и наличием БИМ (R=-0,68; p<0,05), продолжительностью эпизодов БИМ (R=-0,53; p<0,01), временем запаздывания болевого синдрома по отношению к ишемическому смещению *ST* (R=-0,61; p<0,01).

Мы получили достоверную зависимость ЭЗВД от ФК стенокардии (R=-0,4215; p<0,04): при стабильной стенокардии напряжения III ФК ЭЗВД составила 2,4±0,3%, что достоверно ниже в сравнении с аналогичным показателем у больных со стенокардией напряжения I и II ФК соответственно: 5,2±0,2 и 4,05±0,15% (p<0,03).

В группе II показатель ЭЗВД ПА составил 12,3±2,1%. У 30 (44,1%) пациентов данной группы не выявлено нарушений вазомоторной функции сосудистого эндотелия (ЭЗВД>10%). Дисфункция эндотелия зарегистрирована в 38 (40%) случаях: у 29 (42,6%) больных – в виде недостаточного прироста диаметра ПА (ЭЗВД<10%), у 7 (10,3%) пациентов – в виде отсутствия прироста диаметра ПА, только у 2 (3%) пациентов – в виде патологической вазоконстрикции.

При допплеровском исследовании линейных скоростных показателей кровотока ПА Vps, Ved, ТАМХ в группах существенно не различались, однако степень прироста данных скоростных характеристик на фоне пробы с реактивной гиперемией достоверно выше в группе II, что также свидетельствует о снижении вазодилатирующего резерва в группе I.

В табл. 4 представлены результаты анализа КИМ артерий нижних конечностей, ОСА с анализом цереб-

роваскулярной реактивности по данным пробы с задержкой дыхания.

Толщина КИМ у больных группы I в ОСА составила 1,24±0,06 мм, в ОБА – 1,32±0,07 мм, числовые значения данных показателей выше аналогичных показателей у больных группы II (p<0,05). При качественном анализе состояния КИМ у пациентов с СД 2 выявлено 3 разных вида изменений: диффузное равномерное утолщение КИМ с появлением в структуре интима–медиа дополнительных слоев повышенной и пониженной эхогенности ОБА, поверхностной артерии бедра (ПАБ), подколенной артерии (ПКА), задней большеберцовой артерии (ЗББА) и передней большеберцовой артерии (ПББА) – 100% случаев; в ОСА – 95%; наличие в структуре КИМ множественных локальных зон повышенной эхогенности с визуализацией атеросклеротических бляшек (в ЗББА и ПББА – у 95% пациентов, в ПКА – 80%, в ОБА и ПАБ – 71,7%; в ОСА – 66,7% больных), повышение эхогенности КИМ с полной утратой ее дифференцировки на слои (в ОСА в 13% случаев).

Атеросклеротические изменения сосудов у больных без диабета отличались от таковых у больных с наличием СД. В группе II регистрировали диффузное неравномерное утолщение КИМ с повышением его эхогенности, местами с утратой дифференцировки на слои преимущественно крупных магистральных сосудов (ОСА – 55,9%, ОБА и ПАБ – 70,6%, ПКА – 54,4%, ЗББА и ПББА – 45,6%), в сочетании с патологическим утолщением и наличием атеросклеротических бляшек (ОСА – 42,6% случаев, ОБА и ПАБ – 57,4%).

Анализ церебральной реактивности в группе I показал, что на метаболическую стимуляцию ответная реакция у 52 (86,7%) больных оказалась отрицательной, у 6 (10%) пациентов получена парадоксальная реакция со снижением скоростных показателей по СМА. В группе II исходные значения не отличались от аналогичных показателей группы I, однако после пробы с задержкой дыхания мы получили достоверный прирост по V_{ps} на 16%, по ТАМХ – на 30% (p<0,05). Лишь в 5 (7,35%) случаях на метаболический вазодилататорный тест реакция по СМА была отрицательной.

Полученные данные позволяют утверждать, что у больных с ИБС при нарушении углеводного обмена в периферических сосудах выявляются изменения, имеющие двусторонний и диффузный характер, тогда как у больных без СД обычно изменения в периферических артериях встречались с одной стороны и/или включали поражение единичного сегмента артериального дерева. Установлена отрицательная корреляционная зависимость толщины КИМ и ЭЗВД, R=-0,8743 (p<0,01).

Таблица 4. Анализ КИМ артерий в сравниваемых группах с оценкой цереброваскулярной реактивности

Показатели	Группа I (n=60)	Группа II (n=68)
Толщина КИМ ОБА, мм	1,32±0,07	1,18±0,09
Наличие атеросклеротических бляшек в артериях нижних конечностей, n/%	57/95	39/57,4*
Толщина КИМ ОСА, мм	1,24±0,06	1,12±0,08
Наличие атеросклеротических бляшек в ОСА, n/%	40/66,7	29/42,6
Исходные показатели кровотока по СМА		
V_{ps}, см/с	75,3±11,4**	79,2±9,2
ТАМХ, см/с	37,7±8,5**	39,6±7,63
RI	0,52±0,06**	0,6±0,05
Показатели кровотока по СМА после пробы с задержкой дыхания		
V_{ps}, см/с	76,2±12,2**	96,2±10,61*
ТАМХ, см/с	38,2±4,9**	57,02±11,2*
RI	0,51±0,10**	0,55±0,09*

*p<0,05 – достоверность различий между показателями, полученными исходно и после пробы; **p<0,05 – различие достоверно между показателями в группах I и II.

Заключение

Несомненно, следует помнить, что при коронарной болезни сердца возможно развитие эпизодов ишемии миокарда в отсутствие болевого синдрома или эквивалентов стенокардии: одышки, аритмии, других неприятных ощущений. Атипичное течение затрудняет диагностику коронарной недостаточности при нарушении углеводного обмена. В собственном исследовании у больных СД при анализе суточного тренда сегмента *ST* и дневниковой записи в 93,3% наблюдений регистрировалась БИМ, в том числе в 60% отмечено сочетание БЭИМ и БИМ, в 33,3% случаях ишемические эпизоды депрессии *ST*-сегмента не сопровождались какими-либо субъективными проявлениями. У больных с ИБС при наличии сопутствующего СД 2 преобладали суточная продолжительность эпизодов ишемии миокарда и максимальная глубина снижения сегмента *ST* в сравнении с аналогичными показателями в группе больных с ИБС без нарушения углеводного обмена. У больных с ИБС и СД снижена эндотелийзависимая вазодилататорная реакция (ЭЗВД=3,7±1,1%), нарушение функционального состояния эндотелия сосудов коррелирует с частотой регистрации безболевой ишемии (R=-0,68; p<0,05) и продолжительностью эпизодов БИМ (R=-0,53; p<0,01). Нарушения функции эндотелия коронарных артерий, проявляющиеся неспособностью сосудов к адекватному расширению в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде, вносят определенный вклад в возникновение и прогрессирование ишемии.

Полученные результаты исследования доказывают, что метаболические факторы играют значимую роль в развитии ЭД. У больных СД 2 необходима оценка вазомоторной функции эндотелия артерии для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. Am Heart J 1989; 118 (5): 1000–12.

2. Killip T. Silent Myocardial Ischemia: Some good news. Circulation 1997; 95: 1992–3.

3. Schoenenberger AW, Jamshidi P, Kobza R et al. Progression of coronary artery disease during long-term follow-up of the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II (SWISSI II). Clin Cardiol 2010; 33 (5): 289–95.

4. Jermendy G, Davidovits Z, Khoor S. Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. Diabetes Care 1994; 17: 1231–2.

5. Gokcel A, Aydin M, Yalcin F. Silent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol 2003; 40: 176–80.

6. Dzau V, Bernstein K, Celermajer D et al. Pathophysiologic and therapeutic implications of tissue ACE: a consensus report. Cardiovasc Drugs Ther 2002; 16 (2): 149–60.

7. Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction: A Clinical Perspective. Endocr Rev 2001; 22 (1): 36–52.

8. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endotheliumdependent responses in hypertension. Hypertens Res 1995; 18 (2): 87–98.

9. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101: 1899–906.

10. Celermajer DS, Sorensen KE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–5.

11. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели. Метод. пособ. 2002.

12. Campbell I. Type 2 diabetes mellitus: «The silent killer». Practical Diabetes Int 2001; 18 (6): 187–91.

Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию

И.И.Чукаева[1], И.В.Комарова[1], А.В.Кравченко[2], Т.Е.Кушакова[2]
[1]Кафедра поликлинической терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва;
[2]ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти в современном мире. Особое значение в профилактике их развития придается концепции факторов риска (ФР). Помимо ФР в настоящее время выделяют так называемые особые группы населения, в которых необходимо проведение более агрессивных профилактических мероприятий в связи с высокой вероятностью развития ССЗ. Одну из таких групп составляют ВИЧ-инфицированные пациенты. Известно, что среди них выше распространенность как традиционных, так и «новых» ФР. В то же время, несмотря на большое количество проведенных исследований, мало данных о ФР ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы с естественным течением ВИЧ-инфекции, а также получающих антиретровирусную терапию.
Целью проведенного нами исследования явилась оценка степени выраженности традиционных и «новых» ФР у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию.
Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, воспаление, ВИЧ, антиретровирусная терапия.

The role of HIV-infection in the development risk factors of cardiovascular diseases in naXve HIV-infected patients and HIV-infected patients on antiretroviral therapy

I.I.Chukayeva[1], I.V.Komarova[1], A.V.Kravchenko[2], T.E.Kushakova[2]
[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Outpatient Therapy №2 of Medical Faculty, Moscow;
[2]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Summary. Cardiovascular diseases are one of the main reasons of death in the modern world. Risk factor conception is emphasized in theirs prophylaxis. Nowadays besides risk factors mark out so called «special» population groups in which prophylactic actions school be more aggressive because of high cardiovascular risk. One of such groups is HIV-infected patients. It well known that among them the prevalence of traditional and «new» risk factors is much higher. At the same time in spite of the fact that there are a lot of trials it is lack of evidence about cardiovascular risk factors in HIV-infected patients with the saved immune system function as in «naXve», so in antiretroviral treated patients. The aim of our investigation was to evaluate range of express traditional and «new» risk factors in «naXve» and antiretroviral treated HIV-infected patients with the saved immune system function.
Key words: cardiovascular diseases, risk factors, inflammation, HIV, antiretroviral therapy.

Сведения об авторах
Чукаева Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлин. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Комарова Ирина Владимировна – ассистент каф. поликлин. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: irka.komarova@gmail.com
Кравченко Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru
Кушакова Татьяна Евгеньевна – аспирантка ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. E-mail: tatyanaq@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти в современном мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. от ССЗ, главным образом от болезней сердца и сосудов, умрут 23,3 млн человек [1]. В связи со столь огромным вкладом ССЗ в общую смертность большое внимание привлекают профилактические мероприятия, целью которых является снижение кардиоваскулярной летальности. Проводимые мероприятия направлены на модифицируемые факторы риска (ФР) развития ССЗ, к которым относятся нерациональное питание, гиподинамия, табакокурение, артериальная гипертензия, наличие поражения органов-мишеней, нарушения со стороны липидного профиля и углеводного обмена, злоупотребление алкоголем, синдром ночного апноэ. В настоящее время выделяют так называемые особые группы населения, риск развития ССЗ

Таблица 1. Липидный и углеводный профиль

	Группа 1 – ВИЧ-инфицированные на АРВТ	Группа 2 – ВИЧ-инфицированные с естественным течением ВИЧ-инфекции	Группа 3 – контрольная	Достоверность различий, *p*
ОХС, ммоль/л	4,42 (3,98–5,43)	3,52 (3,17–4,47)	4,29 (3,71–4,88)	(1–2)<0,05 (2–3)<0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,43 (2,12–2,99)	1,84 (1,71–2,4)	2,42 (2,1–2,88)	(1–3)<0,05 (2–3)<0,05
ЛПОНП, ммоль/л	0,59 (0,38–0,78)	0,43 (0,35–0,5)	0,42 (0,28–0,6)	(1–2)<0,05 (1–3)<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,36 (1,2–1,59)	1,12 (1,02–1,33)	1,35 (1,09–1,59)	(1–2)<0,05 (2–3)<0,05
ТГ, ммоль/л	1,29 (0,82–1,71)	0,93 (0,76–1,09)	1,15 (0,61–1,31)	(1–2)<0,05 (1–3)<0,05
АпоВ, г/л	0,82 (0,66–1,04)	0,68 (0,56–0,81)	0,74 (0,62–0,9)	(1–2)<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,32 (3,98–4,76)	4,44 (3,93–4,66)	4,52 (4,09–5,08)	>0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	2,0 (2,0–5,38)	2,0 (2,0–3,5)	2,0 (2,0–4,43)	>0,05
RBP-4, мк/мл	67,7 (46,5–82,7)	57,4 (34,6–70,6)	76,2 (61,4–90,4)	(1–3)<0,05 (2–3)<0,05

в которых превышает общепопуляционный, в связи с чем в них требуется более агрессивное проведение мероприятий, направленных на снижение суммарного сердечно-сосудистого риска.

Одну из таких групп населения составляют ВИЧ-инфицированные пациенты. Наличие ВИЧ-инфекции рассматривается как независимый ФР развития ССЗ. В ходе проведенного в Дании исследования с включением 3953 ВИЧ-инфицированных пациентов было продемонстрировано, что у пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции риск развития ССЗ на 39% выше, чем в общей популяции, а после начала антиретровирусной терапии (АРВТ) этот риск продолжает прогрессивно возрастать, превышая его по сравнению с общей популяцией в 2 раза [2]. Это связывают как с более широкой распространенностью традиционных ФР развития ССЗ, таких как дислипидемия, нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия и курение, так и с применением АРВТ [3, 4].

У ВИЧ-инфицированных пациентов развивается дислипидемия, которая имеет свои особенности. В ходе многочисленных исследований было выявлено, что характерным является снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [5–7]. В дальнейшем при прогрессировании ВИЧ-инфекции снижается уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышается уровень триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Более того, имеются данные о корреляции уровня CD4+-клеток со степенью выраженности дислипидемии [6, 8, 9]. О роли АРВТ в развитии нарушений липидного обмена у ВИЧ-инфицированных пациентов до сих пор нет сформированного единого мнения. Имеются как данные об отсутствии метаболических эффектов [10], так и об отрицательном влиянии АРВТ на липидный профиль [11–15].

Имеются данные и о развитии нарушений углеводного обмена у ВИЧ-инфицированных пациентов. Длительное время развитие изменений со стороны углеводного профиля связывали только с воздействием АРВТ, объясняя это специфическим действием ингибиторов протеазы [16, 17] и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) [18, 19]. В настоящее время известно о развитии инсулинорезистентности у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции, более того, имеется прямая связь между степенью выраженности инсулинорезистентности и уровнем CD4+-клеток [20].

Широкую распространенность ССЗ среди ВИЧ-инфицированных пациентов связывают также с развитием у них провоспалительного и прокоагулянтного статуса. Известно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов выше, чем в общей популяции, уровень С-реактивного белка и интерлейкина (ИЛ)-6 [21–25]. Более того, в ходе исследования SMART, проведенного на 5472 ВИЧ-инфицированных пациентах, получающих АРВТ, было показано, что риск общей смертности напрямую ассоциирован с уровнем ИЛ-6. К сожалению, о большинстве маркеров воспаления и влияния на них АРВТ в настоящий момент данных недостаточно.

Широкую распространенность атеротромботических осложнений, таких как острый инфаркт миокарда, у ВИЧ-инфицированных пациентов связывают с прокоагулянтным статусом, в частности с повышением у них уровней фактора Виллебранда, D-димера, sICAM-1 на фоне естественного течения ВИЧ-инфекции [26, 27]. Однозначного мнения о влиянии АРВТ на прокоагулянтный статус не сформировано, имеются данные как о снижении прокоагулянтного статуса на фоне АРВТ, так и о его повышении [22, 28–31].

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований, однозначного мнения о роли ВИЧ-инфекции и АРВТ в развитии ФР развития ССЗ на настоящий момент недостаточно. Целью проведенного исследования явилось определение традиционных и «новых» ФР у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы как с естественным течением ВИЧ-инфекции, так и получающих АРВТ.

Материалы и методы

Был обследован 21 пациент с естественным течением ВИЧ-инфекции в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст 31,95±0,84 года), 52% мужчин, 53% курящих, без сопутствующих хронических заболеваний, средний уровень CD4+-клеток – 399,05±159,47 кл/мл, с длительностью естественного течения ВИЧ-инфекции не более 5 лет, при отсутствии АРВТ, а также 106 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ (42% получают ингибиторы протеазы, 58% – ННИОТ), из них 55% – мужчины, 47% – курящие, без сопутствующих хронических заболеваний, средний уровень CD4+-клеток – 480,8±172,75. Контрольную группу составили 39 пациентов (средний возраст 32,08±0,84 года), 46% из них – мужчины, 33% – курящие, без сопутствующих хронических заболеваний.

Таблица 2. Провоспалительный профиль

	Группа 1 – ВИЧ-инфицированные на АРВТ	Группа 2 – ВИЧ-инфицированные с естественным течением ВИЧ-инфекции	Группа 3 – контрольная	Достоверность различий, *p*
ФНО-α, пг/мл	1,9 (1,0–2,8)	3,7 (2,8–9,3)	1,3 (0,6–2,6)	(1–2)<0,05 (2–3)<0,05
ИЛ-12, пг/мл	0 (0–0)	0 (0–2,1)	0 (0–2,1)	>0,05
ИЛ-18, пг/мл	230,7 (130,3–448,9)	372,8 (159,5–651,7)	202,9 (114,9–346,8)	>0,05

У всех пациентов определяли уровень общего холестерина (ОХС), ЛПНП и ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, аполипопротеина В (АпоВ), глюкозы, а также маркеров воспаления – фактора некроза опухоли α (ФНО-α), ИЛ-12, ИЛ-18, гомоцистеина, фактора Виллебранда, эндотелина, тромбомодулина.

Измерение ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, АпоВ, глюкозы в плазме крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Architect ci8200 (ABBOTT, США). Уровень инсулина, гомоцистеина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Immulite 2000, Siemens, США. Уровень ФНО-α, ИЛ-12, ИЛ-18, эндотелина, тромбомодулина устанавливали методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных планшетов. Уровень фактора Виллебранда определяли реакцией агглютинации.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета статистической обработки данных Statistica 8.0. Числовые данные приведены в виде медианы (25–75‰). Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовались критерии Манна–Уитни, Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Нами был выявлен достоверно более низкий уровень ОХС, ЛПНП и ЛПВП у пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами, получающими АРВТ, и контрольной группой. Снижение отмеченных показателей у пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с общей популяцией соответствует литературным данным. Более высокий уровень ОХС и ЛПНП у ВИЧ-инфицированных пациентов на АРВТ по сравнению с пациентами с естественным течением ВИЧ-инфекции, но достоверно не отличающийся от контрольной группы, может говорить о нормализации уровня ОХС и ЛПНП на фоне эффективной АРВТ, а не о прогрессировании проатерогенных метаболических нарушений. Это предположение подтверждается отсутствием достоверных различий по уровню ОХС и ЛПНП между пациентами, получающими АРВТ, и контрольной группой.

Кроме того, нами был выявлен достоверно более высокий уровень ЛПОНП и ТГ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, по сравнению с пациентами с естественным течением ВИЧ-инфекции и контрольной группой, что соответствует литературным данным. В то же время выявленный нами достоверно более высокий уровень ЛПВП по сравнению с пациентами с естественным течением ВИЧ-инфекции и отсутствие достоверных различий по его уровню в сравнении с контрольной группой может говорить об антиатерогенном действии АРВТ при условии ее эффективности. Так, аналогичное повышение уровня ЛПВП при применении АРВТ в постоянном режиме по сравнению с прерывистым было отмечено в исследовании SMART [32]. Полученный нами результат может быть связан и с применением у 58% ВИЧ-инфицированных пациентов АРВТ ННИОТ, так как имеются данные о повышении уровня ЛПВП на фоне их применения [33].

Нами был выявлен достоверно более высокий уровень АпоВ в группе ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, по сравнению с пациентами с естественным течением ВИЧ-инфекции, что является проатерогенным фактором.

Достоверных различий по уровню глюкозы и инсулина получено не было, что также может быть связано с сохранной функцией иммунной системы у обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов. Уровень RBP-4, который является предиктором развития нарушений углеводного обмена в общей популяции, оказался достоверно ниже у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, и у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с контрольной группой. Учитывая, что имеются данные о повышении уровня RBP-4 у пациентов с метаболическим синдромом, получающих АРВТ, отсутствие его повышения в проведенном нами исследовании может быть связано с отсутствием выраженных метаболических сдвигов у обследованных нами пациентов (табл. 1).

Нами выявлен достоверно более высокий уровень ФНО-α у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами на АРВТ и контрольной группой. Вероятно, это связано с подавлением АРВТ провоспалительного статуса. С другой стороны, более высокий уровень ФНО-α у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции может быть связан с его специфической ролью в противодействии ВИЧ-инфекции. Известно, что ФНО-α подавляет репликацию ВИЧ, и его более высокая концентрация может быть следствием противодействия иммунной системы прогрессированию ВИЧ-инфекции [34].

Достоверных различий по уровню ИЛ-12 и ИЛ-18 получено не было (табл. 2).

Нами был получен достоверно более высокий уровень фактора Виллебранда у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами, получающими АРВТ, и контрольной группой. Вероятно, это связано с активацией прокоагулянтной системы на фоне инфекции и подавлением ее на фоне применения АРВТ.

Достоверных различий по уровню эндотелина, тромбомодулина и гомоцистеина получено не было (табл. 3).

Таблица 3. Прокоагулянтный профиль

	Группа 1 – ВИЧ-инфицированные на АРВТ	Группа 2 – ВИЧ-инфицированные с естественным течением ВИЧ-инфекции	Группа 3 – контрольная	Достоверность различий, *p*
Фракция выброса, %	132 (98–188)	188 (158–220)	132 (98–188)	(1–2)<0,05 (2–3)<0,05
Эндотелин, нг/мг	0,02 (0–0,1)	0,02 (0–0,16)	0,02 (0–0,1)	>0,05
Тромбомодулин, нг/мл	4,69 (2,2–10,1)	4,6 (1,5–6,0)	3,6 (1,9–6,99)	>0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,0 (10,5–15,6)	12,8 (9,81–15,3)	12,1 (10,2–17,4)	<0,05

Заключение

В ходе проведенного исследования был оценен липидный, углеводный, провоспалительный и прокоагулянтный профиль у ВИЧ-инфицированных пациентов. Нами были выявлены проатерогенные изменения в липидном профиле как у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции, проявляющиеся снижением уровня ЛПВП, так и у пациентов, получающих АРВТ, проявляющиеся повышением уровня ЛПОНП и ТГ. Кроме того, в ходе проведенного исследования нами были отмечены провоспалительные и прокоагулянтные сдвиги ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции, которые не выявлялись у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ. Таким образом, проведение АРВТ оказывает положительное влияние на суммарный сердечно-сосудистый риск, влияя на «новые» ФР. В то же время нарушения липидного профиля на фоне АРВТ изменяются по сравнению с естественным течением ВИЧ-инфекции, но сохраняют проатерогенный характер.

Литература

1. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям. ВОЗ. Женева, 2010.
2. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. Clin Infect Dis 2007; 44: 1625–31.
3. Triant VA. HIV and Cardiovascular Disease. HIV/AIDS Annual Update, 2010.
4. Savès M, Chêne G, Ducimetière P et al. French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. Clin Infect Dis 2003; 37: 292–8.
5. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. HIV Med 2005; 6 (2): 114–21.
6. Iffen TS, Efobi H, Usoro CAO et al. Lipid Profile of HIV-Positive Patients Attending University of Calabar Teaching Hospital, Calabar – Nigeria. World J Med Sci 2010; 5 (4): 89–93.
7. Oko F, Naito T, Oike M et al. Correlation between HIV disease and lipid metabolism in antiretroviral – naïve HIV – infected patients in Japan. J Infect Chemotherapy 2012; 18 (1): 17–21.
8. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R et al. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1989; 86: 27–31.
9. Daniyam CA, Iroezindu MO. Lipid Profile of Anti-Retroviral Treatment-Naive HIV-Infected Patients in Jos, Nigeria. Ann Med Health Sci Res 2013; 3 (1): 26–30.
10. Noor MA, Lo JC, Mulligan K et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. Aids 2001; 15: 11–8.
11. Mildvan D, Machado SG, Wilets I et al. Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS-related complex. Lancet 1992; 339: 453–6.
12. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 23: 35–43.
13. Sullivan AK, Feher MD, Nelson MR et al. Marked hypertriglyceridaemia associated with ritonavir therapy. AIDS 1998; 12: 1393–4.
14. Segerer S, Bogner JR, Walli R et al. Hyperlipidemia under treatment with proteinase inhibitors. Infection 1999; 27: 77–81.
15. Periard D, Telenti A, Sudre P et al. Atherogenic dyslipidemia in HIVinfected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. Circulation 1999; 100: 700–5.
16. Bitnun A, Sochett E, Dick PT. Insulin Sensitivity and β-Cell Function in Protease Inhibitor-Treated and Naive Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. JCEM 2005; 90 (1): 168–74.
17. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. J Biol Chem 2000; 275: 20251–4.
18. Meininger G, Hadigan C, Rietschel P et al. Body-composition measurements as predictors of glucose and insulin abnormalities in HIV-positive men. Am J Clin Nutr 2002; 76: 460–5.
19. Hadigan C, Miller K, Corcoran C et al. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1932–7.
20. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. HIV Med 2005; 6 (2): 114–21.
21. Baker J, Ayenew W, Quick H et al. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. J Infect Dis 2010; 201: 285–92.
22. Jong E, Louw S, Meijers JC et al. The hemostatic balance in HIV-infected patients with and without antiretroviral therapy: partial restoration with antiretroviral therapy. AIDS Patient Care STDS 2009; 23: 1001–7.
23. Arildsen H, Sørensen KE, Ingerslev JM et al. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2013; 14 (1): 1–9.
24. Bernardino J, Merino J, Serrano L et al. Longitudinal comparison of inflammatory, coagulation and metabolic biomarkers in patients who start ART versus patients who remain ART-naïve. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. J Int AIDS Soc 2012; 15 (4): 182–4.
25. Ledwaba L, Tavel AJ, Paul Khabo P et al. Pre-ART Levels of Inflammation and Coagulation Markers Are Strong Predictors of Death in a South African Cohort with Advanced HIV Disease PLoS One 2012; 7 (3): e24243.
26. Abdollahi A, Shoar TS. Hyperhomocysteinemia in HIV-Infected Individuals: Correlation of a Frequent Prothrombotic Factor with CD4+ Cell Count. Oman Med J 2012; 27 (3): 224–7.
27. Melenko SR, Sorokhan VD. Von Willebrand factor as a marker of endothelium disfunction on patints with HIV/AIDS. Материалы IV международной научно-практической конференции «Образование и наука». София: Бял ГРАД-БГ, 2010; 16: 56–9.
28. Miller TL, Borkowsky W, DiMeglio LA et al. Metabolic Abnormalities and Viral Replication is Associated with Biomarkers of Vascular Dysfunction in HIV-Infected Children. HIV Med 2012; 13 (5): 264–75.
29. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM et al. Increased Cardiovascular Disease Risk Indices in HIV-Infected Women. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 44–54.

30. Arildsen H, Sørensen KE, Ingerslev JM et al. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2013; 14 (1): 1–9.
31. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. 2009; AIDS 23 (8): 929–39.
32. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. Antivir Ther 2008; 13: 177–87.
33. Fisac C, Fumero E, Crespo M et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. AIDS 2005; 19: 917–25.
34. Lane BR, Markovitz DM, Woodford NL et al. TNF-alpha inhibits HIV-1 replication in peripheral blood monocytes and alveolar macrophages by inducing the production of RANTES and decreasing C-C chemokine receptor 5 (CCR5) expression. J Immunol 1999; 163 (7): 3653–61.
35. Jeong SJ, Chin BS, Chae YT et al. Serum retinol-binding protein-4 levels are increased in HIV-infected subjects with metabolic syndrome receiving highly active antiretroviral therapy. Yonsei Med J 2012; 53 (6): 1211–5.

Депрессивные расстройства в кардиологии

А.А.Евсюков[1], М.М.Петрова[1], Н.П.Гарганеева[2], Д.С.Каскаева[1]
[1]ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России;
[2]ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

Резюме. Больные с ишемической болезнью сердца с депрессивными расстройствами представляют собой особую группу диспансерного наблюдения с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты без депрессии. Своевременное выявление депрессивных расстройств у больных с ишемической болезнью сердца, изучение психосоциальных факторов наряду с известными факторами сердечно-сосудистого риска являются важнейшими составляющими современных диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных программ для пациентов с коморбидной патологией в условиях поликлиники.
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессивные расстройства, антидепрессанты в схеме комплексной терапии.

Depressive disorders in cardiology

A.A.Yevsyukov[1], M.M.Petrova[1], N.P.Garganeeva[2], D.S.Kaskaeva[1]
[1]Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Russian Ministry of Health;
[2]Siberian State Medical University, Russia Ministry of Health, Tomsk

Summary. Patients with ischemic heart disease (IHD) with depressive RAS disabilities are a special group of dispensary observation with a higher risk of cardiovascular complications than patients without depression. Timely detection of depressive disorders in IHD patients, the study of psychosocial factors, along with the known factors of cardiovascular risk, are essential components of modern diagnostic, medical and rehabilitation programs for patients with comorbid pathology in the polyclinic.
Key words: Coronary heart disease, major depression, antidepressants in the scheme of complex therapy.

Сведения об авторах
Евсюков Александр Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии и семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ
Петрова Марина Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ, проректор по науч. работе. E-mail: stk99@yandex.ru
Гарганеева Наталья Петровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ. E-mail: garganeyeva@mail.tomsknet.ru
Каскаева Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ. E-mail: dashakas.ru@mail.ru

Неблагоприятные последствия влияния депрессии взаимосвязаны как с патофизиологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, так и со снижением приверженности пациентов лечению и другими поведенческими реакциями [1–10].

Депрессии составляют более 25% визитов к врачам первичного звена, что особенно важно учитывать в амбулаторной практике терапевта для интегративного подхода к диагностике и лечению сочетанной патологии и оценки факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования – изучить распространенность депрессивных расстройств, психосоциальных и сердечно-сосудистых факторов риска, определить показания для назначения антидепрессантов в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях городской поликлиники.

Материалы и методы

В условиях городской поликлиники Красноярска проведено обследование 280 больных с верифицированным диагнозом ИБС, стабильной стенокардией напряжения (функциональный класс – ФК I–III), находящихся на диспансерном учете у врача терапевта и кардиолога. Средний возраст мужчин составил 55,82±6,40 года, женщин – 58,73±4,86 года (p<0,001). Скрининговым инструментом для выявления у паци-

Динамика усредненных показателей КЖ больных с ИБС через 24 нед наблюдения на фоне использования антидепрессантов							
Показатели КЖ по шкалам опросника SF-36, баллы		Больные с ИБС, имеющие признаки депрессии по шкале CES-D 19 баллов и более (n=90)					
		1-я подгруппа (n=30)		2-я подгруппа (n=30)		3-я подгруппа (n=30)	
		Тианептин (Коаксил) 37,5 мг/сут		Сертралин (Стимулотон) 100 мг/сут		Антидепрессант не назначался	
		M±m	*p*	M±m	*p*	M±m	*p*
PF	до лечения	60,33±16,4	0,002	63,50±19,4	0,002	63,83±18,5	0,26
	после лечения	67,66±16,0		71,16±19,6		68,50±17,8	
RP	до лечения	39,16±26,8	0,003	35,83±28,1	0,003	44,16±29,1	0,91
	после лечения	52,50±27,3		45,83±31,5		45,00±35,5	
BP	до лечения	62,66±20,4	0,09	63,30±23,1	0,0001	75,46±18,1	0,88
	после лечения	66,16±17,9		72,53±15,4		75,50±15,7	
GH	до лечения	47,06±13,5	0,006	43,23±17,8	0,0001	57,80±17,3	0,91
	после лечения	54,36±10,3		54,96±15,3		59,86±14,4	
VT	до лечения	48,83±13,4	0,0001	54,00±12,9	0,0001	68,83±9,43	0,42
	после лечения	62,50±7,3		65,00±11,2		66,33±12,1	
SF	до лечения	58,33±16,5	0,01	57,08±14,5	0,013	69,58±16,3	0,040
	после лечения	63,33±16,0		63,33±16,0		64,17±17,5	
RE	до лечения	46,66±29,8	0,01	52,22±31,1	0,0006	66,70±36,1	0,026
	после лечения	62,22±27,3		72,22±24,8		56,70±34,1	
MH	до лечения	58,13±12,9	0,0001	54,00±11,2	0,0001	70,93±10,3	0,0005
	после лечения	68,66±11,1		66,40±10,5		64,53±12,2	

Примечание. Достигнутый уровень значимости в исследуемых группах при значении $p<0,05$.

ентов расстройств депрессивного спектра являлся опросник Center for Epidemiology Studies-Depression scale (CES-D). Для количественной оценки выраженности и динамики депрессии использовался психометрический опросник (оценочная шкала) депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) [11]. Оценка психологического статуса больных с ИБС проводилась по результатам сокращенного многофакторного опросника исследования личности (СМОЛ) на основе миннесотского многопрофильного опросника личностных шкал [12]. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$ и определялись с помощью критерия Стьюдента. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

По результатам опросника CES-D у 90 (32,1% случаев от общего числа пациентов) больных выявлены депрессивные расстройства, соответствующие высоким показателям оценочной шкалы депрессии от 19 до 28 баллов. Эти пациенты с ИБС составили основную группу наблюдения, обозначенную как «больные с ИБС с симптомами депрессии по шкале CES-D». У 190 больных, обозначенных как «больные с ИБС, не имеющие симптомов депрессии по шкале CES-D», средний балл не превышал 8,41±3,87. При интерпретации данных учитывался суммарный показатель по каждой шкале, который указывал на наличие или отсутствие депрессивной симптоматики.

Следует отметить, что у больных с депрессией в 91,1% случаев ИБС ассоциировалась с артериальной гипертонией, в 18,9% – с сахарным диабетом типа 2, тогда как у пациентов, не имеющих депрессивной симптоматики, артериальная гипертония диагностировалась в 63,2% случаев (p=0,0002). У больных с депрессией в анамнезе документально подтвержденный инфаркт миокарда встречался в 47,8% случаев, при отсутствии депрессии – 17,9% (p=0,0001). Стенокардия напряжения ФК III в 21,1% случаев диагностировалась у пациентов с высоким уровнем депрессии и в 11,6% – у больных без признаков таковой (p<0,0492).

В основную группу для дальнейшего изучения были включены 90 пациентов (31 мужчина и 59 женщин) с ИБС, ассоциированной с депрессивными расстройствами. Средний возраст этих больных составил 57,33±4,75 года, средний возраст женщин – 57,84±6,86 года, мужчин – 57,25±8,8 года, различий в зависимости от пола не обнаружено (p=0,152).

Продолжительность коронарного анамнеза у мужчин и женщин не имела значимых различий и составила 5,5 и 5,8 года (p=0,0528); стенокардия напряжения ФК II была диагностирована у 83,9% мужчин и 76,3% женщин, тогда как ФК III – у 16,1% мужчин и 23,7% женщин; инфаркт миокарда в анамнезе – у 15 (48,4%) мужчин и 28 (47,5%) женщин; индекс массы тела у мужчин составил 26,63±2,19, женщин – 27,86±2,58 (p=0,031). Табакокурение встречалось в 34,4% случаев, достигая 74,2% в группе мужчин (p<0,0001). По уровню образования: среднее образование имели 23,3%, среднее специальное – 32,2%, высшее – 44,4%.

Методом открытого рандомизированного исследования наблюдаемые 90 больных с ИБС с выявленными депрессивными расстройствами были разделены на три клинические подгруппы в зависимости от выбора антидепрессантов. В схему комплексного лечения к основной терапии больным с ИБС были дополнительно назначены антидепрессанты нового поколения, наиболее широко используемые в кардиологической практике. В 1-й подгруппе пациенты (30 человек) получали антидепрессант тианептин (Коаксил, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 37,5 мг/сут. Во 2-й подгруппе (30 человек) был использован антидепрессант сертралин (Стимулотон, «Эгис», Венгрия) в дозе 50–100 мг/сут. Контрольную 3-ю подгруппу составили 30 больных, которым антидепрессант не был назначен.

Оценка фармакотерапии антидепрессантами проводилась с помощью госпитальной шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) в динамике через 6 мес. По данным исследования, в 1-й подгруппе исходный средний балл составил 17,06±0,71, через 24 нед – 8,8±0,42 (p<0,001). Во 2-й подгруппе средний балл до лечения составил 17,56±0,84, после лечения – 9,1±0,41 (p<0,001). В 3-й подгруппе пациентов, не принимающих антидепрессант, через 6 мес наблюдения средний балл уменьшился незначительно с 16,7±0,71 до 14,16±0,67 соответственно (p=0,42).

По результатам СМОЛ, представленным в Т-баллах, усредненный профиль личности пациентов с ИБС с депрессией во всех трех подгруппах характеризовался повышением показателей по шкалам 1 (ипохондричности), 2 (депрессии), 3 (эмоциональной лабильности), 6 (ригидности), 7 (тревоги) и снижением по шкале 9 (оптимизма). На фоне антидепрессивной терапии наблюдалась положительная динамика в психологическом статусе больных, что проявлялось в достоверном снижении уровня депрессии, ипохондрической тревоги, улучшении социальной адаптации и повышении активности, тогда как в контрольной группе за указанный период времени значимых различий показателей динамики теста СМОЛ не отмечено. Сравнительная оценка показателей качества жизни (КЖ) в динамике отражена в таблице.

Изучение КЖ у больных с ИБС в динамике показало, что в 1 и 2-й подгруппах пациентов, получающих антидепрессанты, наблюдалось достоверное повышение показателей по всем шкалам, за исключением показателя «интенсивность боли» (Bodilypain – BP), отражающего характер болевых ощущений у больных, получающих Коаксил. Повышение уровня КЖ было выявлено по шкалам физического функционирования (Physical Functioning – PF), ролевых ограничений вследствие физических проблем (Role-Physical Functioning – RP), восприятия общего состояния здоровья, энергичности/жизнеспособности (Vitality – VT), социального функционирования (Social Functioning – SF), ролевых ограничений вследствие эмоциональных проблем (Role-motional – RE), психического здоровья (Mental Health – MH). В 3-й подгруппе наблюдалась обратная зависимость с достоверным снижением по шкалам, характеризующим психологический компонент здоровья: SF, RE и MH.

У больных с хронической ИБС и депрессией снижение КЖ во многом определялось наличием депрессивных расстройств. Использование современных антидепрессантов способствует значительно более быстрому восстановлению и повышению показателей КЖ в обеих подгруппах.

У больных 3-й подгруппы, не принимавших антидепрессанты, улучшения КЖ через 24 нед наблюдения существенно не происходило. Выявлено достоверное снижение по шкалам, характеризующим психологический компонент здоровья: SF, RE и MH.

КЖ больных с ИБС оценивалось с помощью опросника SF-36 [9]. Отмеченная тенденция положительной динамики ряда показателей КЖ в контрольной группе, по-видимому, связана с общим улучшением состояния на фоне проводимой патогенетической и антиангинальной терапии. Суммарный показатель КЖ в 3-й подгруппе через полгода наблюдения был ниже, чем у больных, которые получали антидепрессанты.

Издание методических рекомендаций «Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями, в условиях территориальной поликлиники» придало определенную легитимность новой для отечественной медицины работе по диагностике и терапии депрессии у пациентов первичной медицинской сети. Наиболее важным в правовых и этических отношениях явилось определение роли участкового врача как центральной фигуры в этом процессе, наделенной ответственностью и правом диагностики умеренно выраженных, неосложненных депрессий и назначения ограниченного перечня антидепрессантов [1].

Заключение

В условиях амбулаторного наблюдения выявлена высокая частота (32,1%) депрессивных расстройств у больных с ИБС с высоким сердечно-сосудистым риском. При разработке комплексных профилактических программ диспансеризации пациентов с ИБС необходимо оценивать суммарный риск кардиоваскулярных и психосоциальных факторов риска, снижение которых может улучшить прогноз и КЖ данной категории больных.

Литература

1. Краснов В.Н. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями, в условиях территориальной поликлиники. Метод. рекомендации. М.: Минздрав России, 2000.

2. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н. и др. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью. Cons. Med. 1999; 1 (2).

3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 3 (1): 4–9.

4. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004; 1: 48–54.

5. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокардиология. М.: Медицинское информационное агентство, 2005.

6. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. Кардиология. 2007; 3: 28–37.

7. Dickens C, McGowanL, Percival C et al. New Onset Depression Following Myocardial Infarction Predicts Cardiac Mortality. Psychosomatic Medicine 2008; 70: 450–5.

8. Surtees PG, Nicholas WJ. Wainwright etal. Depression and Ischemic Heart Disease Mortality: Evidence From the EPIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study. Am J Psychiatry 2008; 165: 515–23.

9. Ware JE. SF-36 Health survey: Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, 1993.

10. Williams SA, Kasl SV, Heiat A et al. Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. Psychosom Med 2002; 64: 6–12.

11. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности. М.: Медицина, 1976.

12. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult. Психологич. журн. 1981; 3: 118–23.

13. Anda R, Williamson DF, Jones D et al. Depressed affect, hopelessness and the risk of ischemic heart diseases in a cohort of US adults. J Epidemiology 1993; 4: 285–94.

Первичный спонтанный пневмоторакс как проявление дисплазии соединительной ткани (обзор литературы)

Л.Т.Пименов[1], М.Ю.Сметанин[2], В.В.Ремняков[2], С.В.Суслонова[3]
[1]ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России;
[2]БУЗ УР Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава Удмуртии, Ижевск;
[3]БУЗ УР Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртии, Ижевск

Резюме. На основании анализа современных данных литературы представлены сведения о диагностических критериях первичного спонтанного пневмоторакса, являющегося одним из проявлений дисплазии соединительной ткани. Подробно освещены вопросы классификации, этиологии, патогенеза, диагностики и лечения первичного спонтанного пневмоторакса.
Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, первичный спонтанный пневмоторакс, диагностика, лечение.

Primary spontaneous pneumothorax as a manifestation of connective tissue dysplasia (literature review)

L.T.Pimenov[1], M.Yu.Smetanin[2], V.V.Remnyakov[2], S.V.Suslonova[3]
[1]Izhevsk State Medical Academy, Russian Ministry of Health;
[2]Republican Clinical Diagnostic Center of Ministry of Health of Udmurtia, Izhevsk;
[3]First Republican Clinical Hospital of Ministry of Healthof Udmurtia, Izhevsk

Summary. Based on analysis of current literature data provides information about the diagnostic criteria of primary spontaneous pneumothorax (PSP), which is one of the manifestations of connective tissue dysplasia. Discussed in detail the classification, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of PSP.
Key words: connective tissue dysplasia, primary spontaneous pneumothorax, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах
Пименов Леонид Тимофеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО ИГМА, ГКБ №9
Сметанин Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики высшей категории БУЗ УР Республиканский клинико-диагностический центр. E-mail: Migele1977@rambler.ru
Ремняков Валентин Викторович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог высшей категории, зав. отд-нием компьютерной томографии БУЗ УР Республиканский клинико-диагностический центр
Суслонова Светлана Владимировна – первый зам. глав. врача БУЗ УР Первая республиканская клиническая больница

Определение и классификация

Под пневмотораксом понимают скопление воздуха в плевральной полости с полным либо частичным коллапсом легкого, возникающее вследствие патологического сообщения плевральной полости с атмосферным воздухом. Термин «пневмоторакс» впервые применил E.Itard в 1803 г. Причинами пневмоторакса являются травмы легкого или грудной клетки, а также диагностические или лечебные медицинские вмешательства, однако в большинстве случаев пневмоторакс развивается вследствие спонтанного разрыва висцеральной плевры.

В современной литературе исследователи рассматривают буллезную эмфизему легких и спонтанный пневмоторакс (СП) как одно из многочисленных проявлений прогредиентного системного процесса, обусловленного наследственным поражением соединительной ткани. Не вызывает сомнения и отражена в соответствующих диагностических алгоритмах высокая вероятность развития буллезной эмфиземы и СП при относительно редко встречающихся генетических синдромах, например, синдроме Марфана и Элерса–Данло. Однако гораздо большее практическое значение имеет высокий риск возникновения СП при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани, признаки которой широко распространены в популяции и являются предметом изучения специалистов самого разного профиля [1].

Пневмоторакс также подразделяется на напряженный и ненапряженный. Напряженный пневмоторакс требует неотложной медицинской помощи вследствие повышения внутригрудного давления из-за прогрессирующего накопления воздуха в плевральной полости. В результате сдавления легких или средостения в последующем может развиться недостаточность кровообращения или дыхательная недостаточность. Ненапряженный пневмоторакс делится на открытый и закрытый (неполный) типы, он не так опасен, как напряженный, поскольку нет постоянного накопления воздуха в плевральной полости и, следовательно, нет сдавления органов грудной клетки от повышения давления [2, 3].

СП этиопатогенетически подразделяется на первичный и вторичный. Первичный СП (ПСП), определяемый как пневмоторакс, возникающий в отсутствие заболеваний легких, преимущественно встречается у молодых мужчин с астеническим типом конституции. К ПСП обычно приводит разрыв плевральных блеб или булл [4, 5]. Вторичный СП обычно встречается у пожилых пациентов, имеющих сопутствующую легочную патологию, такую как эмфизема или астма, острые или хронические инфекции, рак легкого, врожденные заболевания, включающие

кистозный фиброз, менструальный пневмоторакс или лимфангиолейомиоматоз [6].

Эпидемиология

Стандартизованная по возрасту заболеваемость ПСП у мужчин составляет от 7,4 до 18 случаев на 100 тыс. человек в год, женщин – от 1,2 до 6 случаев [3, 7]. ПСП чаще страдают мужчины-астеники в возрасте от 10 до 30 лет. Заболевание редко встречается у пациентов старше 40 лет. ПСП может ассоциироваться с некоторыми врожденными заболеваниями, например с синдромом Марфана, либо с экзогенными факторами, такими как курение [8]. ПСП чаще случается в покое. При этом имеются провоцирующие факторы, такие как изменение атмосферного давления или психоэмоциональное напряжение. По сообщениям ряда авторов, прослушивание громкой музыки также является фактором риска ПСП, вероятно, это обусловлено внезапными изменениями транспульмонального давления под воздействием энергии звуковой волны [3]. Около 10% пациентов имеют отягощенный семейный анамнез. Курение также является провоцирующим фактором в возникновении ПСП. Относительный риск пневмоторакса у злостных курильщиков от 7 до 100 раз выше, чем у лиц, курящих эпизодически [7]. Исследование «случай–контроль», в котором оценивались взаимосвязанные эпидемиологические и клинико-патологические данные у курящих и некурящих, выявило, что у первых наблюдается более тяжелый бронхиолит и выше частота рецидива пневмоторакса [9].

Патогенез

По мнению большинства авторов, причиной ПСП является спонтанный разрыв субплевральных блеб или булл [10]. Рассматриваются также другие механизмы, например, повышение плевральной пористости, вторичной по отношению к воспалению [11]. Появление блеб, булл или пористости плевры связывают со многими факторами, такими как воспаление в дистальных воздухоносных путях, аномалия дистального бронхиального дерева, нарушения формирования соединительной ткани или недостаточное питание [3]. Спонтанный гемопневмоторакс встречается у 0,5–2,6% пациентов со СП. Спонтанный гемопневмоторакс определяется как скопление воздуха и крови (более 400 мл) в плевральной полости при отсутствии заболеваний легких/травмы грудной клетки в предшествовавшие 48 ч [7]. Наиболее вероятная причина кровотечения – аберрантные кровеносные сосуды грудной клетки, связанные спайками с повреждающимися блебами или буллами легких. Также могут возникать кровотечения с поверхности поврежденных булл [12].

Клинические проявления

ПСП обычно случается в покое и проявляется острым приступом плевральной боли в сочетании с одышкой. Боль может быть как слабой, так и выраженной, острой или тупой и обычно проходит в течение 24 ч, даже если пневмоторакс еще не разрешился [3]. Физическое обследование обнаруживает ослабление дыхания при аускультации, уменьшение экскурсии грудной клетки при осмотре, тимпанический звук при перкуссии. У большинства пациентов отмечается рефлекторная тахикардия [2]. Напряженный пневмоторакс можно заподозрить при наличии у пациента выраженной тахикардии, холодного пота и цианоза.

Диагностические подходы

Большинство случаев ПСП подтверждается рентгенографией органов грудной клетки в прямой проекции, которая с достаточной точностью может использоваться для оценки объема пневмоторакса [3]. Плевральная линия с/без уровня «газ–жидкость» может определяться при рентгенографии, но иногда ее трудно выявить, особенно у пациентов с малыми пневмотораксами, эмфиземой или при плохом качестве снимка. Рентгенограммы грудной клетки на выдохе не имеют диагностической ценности у пациентов с ПСП [13]. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки может использоваться для выявления пациентов с малыми пневмотораксами (менее чем 15% площади гемоторакса). Кроме того, КТ обеспечивает врача дополнительной информацией для последующего ведения пациента. Полученные данные позволяют оценить число, размер и локализацию булл/блеб (ипси- или контралатеральные), а также наличие плевральных спаек, плеврального выпота и сопутствующей патологии легких. Патологические изменения в легких выявляются на КТ более чем у 90% пациентов с ПСП [14]. Чаще всего обнаруживается незначительное количество (менее 5) блеб диаметром до 2,0 см, реже – комбинированные блебы/буллы диаметром более 2,0 см. Только у 20% пациентов с ПСП встречаются одиночные крупные буллы [6]. Более чем у 50% пациентов с ПСП встречаются контралатеральные блебы/буллы, и примерно у 1/4 из них, вероятно, разовьется контралатеральный пневмоторакс [15].

Нехирургическое лечение

Терапевтические подходы включают в себя постельный режим, дачу кислорода, ручную аспирацию и плевральный дренаж. Ингаляция кислорода при малом (15% гемоторакса) пневмотораксе ускоряет реабсорбцию воздуха в плевральной полости примерно в 4 раза [2]. Частота рецидива составляет от 20 до 50%. Эффективность простой аспирации у пациентов с ПСП оценивается рентгенографически спустя 6 ч. Пневмотораксы, занимающие более 15% гемоторакса, лечат с помощью простой аспирации (внутривенным катетером/катетером для торакоцентеза), дренажа pigtail-катетером или дренажной трубкой. Простая аспирация более эффективна (в 2/3 случаев) у пациентов с малыми и средними пневмотораксами [16]. Пациенты с обширными (более 30%) и рецидивирующими пневмотораксами нуждаются в более интенсивной терапии – используется дренажная трубка либо хирургические методы лечения. Плевральный дренаж эффективен у 85–90% пациентов с впервые возникшим ПСП [16].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение обычно показано пациентам с рецидивирующим ипсилатеральным или предшествовавшим контралатеральным пневмотораксом [2, 17]. При первом эпизоде ПСП проводится динамическое наблюдение, если площадь пневмоторакса менее 20%, либо используется простая аспирация (площадь более 20%), но при этом часты рецидивы. Более инвазивные хирургические подходы показаны для рецидивирующего или персистирующего пневмоторакса. Речь идет об открытой торакотомии или видеоторакальной хирургии [18]. Хирургическое лечение пневмоторакса преследует 2 цели:

1) резекция блеб/наложение швов на апикальные перфорации для устранения лежащего в основе дефекта;

2) создание плеврального симфиза для предотвращения рецидива [19].

Смертность и частота развития тяжелых осложнений практически нулевые как при видеоторакоскопии, так и при открытых доступах. Постоперационные осложнения встречаются редко (5–10%), как правило, купируются самостоятельно; к ним относятся пролонгированная утечка воздуха, плеврит или геморрагия, раневая инфекция или гематома, ателектаз или пневмония [6, 17].

Традиционный открытый доступ постепенно замещается минимально инвазивной видеоторакальной хирургией в диагностике и лечении пациентов с разной патологией органов грудной клетки, включая ПСП [18]. Использование видеоторакоскопии имеет следующие преимущества: менее выражены послеоперационные боли и косметический дефект, короче пребывание в больнице и продолжительность дренирования, лучше функциональное восстановление и сопоставимая с открытым доступом экономическая эффективность (рентабельность) [7]. Систематический обзор 12 рандомизированных исследований, включающих 670 пациентов, показал что видеоторакальная хирургия ассоциируется с меньшим сроком госпитализации, менее выраженной послеоперационной болью, более редким назначением обезболивающих препаратов, чем при открытом доступе, а также с меньшей частотой рецидивов [3]. После диспансерного наблюдения 97% пациентов, перенесших видеоторакоскопическое вмешательство, считали, что полностью восстановились после операции в сравнении с 79% пациентов, перенесших торакотомию [3].

Значение КТ в определении прогноза и выборе тактики ведения пациентов с ПСП

Метод КТ представляет ценность при выявлении плевральных блеб у пациентов с ПСП. Особое внимание должно быть уделено верхушкам легких, где локализуется большинство блеб. При выявлении последних на КТ у пациентов с впервые возникшим ПСП должна рассматриваться возможность хирургического лечения [20]. В то же время, по мнению ряда авторов, не выявлено корреляции между частотой рецидивов ПСП и анатомическим расположением булл по данным КТ, и, таким образом, видеоторакоскопическое вмешательство не может быть рекомендовано при первом эпизоде ПСП [21].

Помимо оценки необходимости хирургического вмешательства КТ может использоваться для локализации булл/блеб в других анатомических областях или атипичных местах [7, 18], а также для выявления гемопневмоторакса [14]. КТ также помогает в обнаружении булл/блеб в контралатеральном легком, помогая прогнозировать риск развития контралатерального ПСП. По мнению A.Sihoe и соавт., у каждого четвертого пациента с контралатеральными блебами развивается ПСП в нелеченом легком [22]. По мнению S.Chou и соавт., хирургическое лечение бессимптомных контралатеральных блеб/булл у пациентов с ПСП необходимо, потому что пневмоторакс на этой стороне может развиться у каждого пятого из них в течение последующего 1,5 года [15]. В дополнение к данным КТ следует отметить, что риск контралатерального рецидива пневмоторакса существенно выше у пациентов с низким индексом массы тела (менее 18,5 кг/м^2) [23].

Заключение

Разработка и применение нового диагностического оборудования, особенно КТ высокого разрешения, способствуют лучшему пониманию патогенеза ПСП и выработке тактики ведения пациентов. Использование видеоторакальной хирургии изменило традиционную стратегию лечения таких больных. Тем не менее по-прежнему необходимо совершенствование малоинвазивных хирургических методик и способов плевродеза для обнаружения и удаления скрытых блеб/булл, что позволит улучшить результаты лечения пациентов с ПСП.

Литература

1. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Д.А. и др. Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс? Лечащий врач. 2012; 9: 14–8.
2. Shields TW, Locicero J, Ponn RB et al. General Thoracic Surgery. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2005.
3. Noppen M, de Keukeleire T. Pneumothorax. Respiration 2008; 76 (2): 121–7.
4. Abdala OA, Levy RR, Bibiloni RH et al. Advantages of video assisted thoracic surgery in the treatment of spontaneous pneumothorax. Medicina (B Aires) 2001; 61 (2): 157–60.
5. Chen JS, Hsu HH, Tsai KT et al. Salvage for unsuccessful aspiration of primary pneumothorax: thoracoscopic surgery or chest tube drainage. Ann Thorac Surg 2008; 85 (6): 1908–13.
6. Luh SP, Tsai TP, Chou MC et al. Video-assisted thoracic surgery for spontaneous pneumothorax: outcome of 189 cases. Int Surg 2004; 89 (4): 185–9.
7. Luh SP. Diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax. Journal of Zhejiang University. Science B 2010; 11 (10): 735–44.
8. Roman M, Weinstein A, Macaluso S. Primary spontaneous pneumothorax. Medsurg. Nurs 2003; 12 (3): 161–9.
9. Cheng YL, Huang TW, Lin CK et al. The impact of smoking in primary spontaneous pneumothorax. J Thorac Cardiovasc. Surg 2009; 138 (1): 192–5.
10. Van Schil PE, Hendriks JM, de Maeseneer MG et al. Current management of spontaneous pneumothorax. Monaldi Arch Chest Dis 2005; 63 (4): 204–12.
11. Ohata M, Suzuki H. Pathogenesis of spontaneous pneumothorax. With special reference to the ultrastructure of emphysematous bullae. Chest 1980; 77 (6): 771–6.
12. Hsu NY, Shih CS, Hsu CP et al. Spontaneous hemopneumothorax revisited: clinical approach and systemic review of the literature. Ann Thorac Surg 2005; 80 (5): 1859–63.
13. Bradley M, Williams C, Walshaw MG. The value of routine expiratory chest films in the diagnosis of pneumothorax. Arch Emerg Med 1991; 892: 115–6.
14. Luh SP, Tsao TC. Video-assisted thoracic surgery for spontaneous hemopneumothorax. Respirology 2007; 12 (3): 443–7.
15. Chou SH, Li HP, Chang SJ et al. Is prophylactic treatment of contralateral blebs in patients with primary spontaneous pneumothorax indicated? J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 139 (5): 1241–5.
16. Chen JS, Hsu HH, Tsai KT. Salvage for unsuccessful aspiration of primary pneumothorax: thoracoscopic surgery or chest tube drainage? Ann Thorac Surg 2008; 85 (6): 1908–13.
17. Gossot D, Galetta D, Stern JB et al. Results of thoracoscopic pleural abrasion for primary spontaneous pneumothorax. Surg Endosc 2004; 18 (3): 466–71.
18. Luh SP, Liu HP. Video-assisted thoracic surgery – the past, the present status, the future. J Zhejiang University 2006; 7 (2): 118–28.
19. Klopp M, Dienemann H, Hoffmann H. Treatment of pneumothorax. Der Chirurg 2007; 78 (7): 655–68.
20. Choudhary AK, Sellars ME, Wallis C et al. Primary spontaneous pneumothorax in children: the role of CT in guiding management. Clin radiol 2005; 60 (4): 508–11.

21. Martinez-Ramos D, Angel-Yepes V, Escrig-Sos J et al. Usefulness of computed tomography in determining risk of recurrence after a first episode of primary spontaneous pneumothorax. Arch Bronconeumol 2007; 43 (6): 304–8.
22. Sihoe AD, Yim AP, Lee TW et al. Can CT scanning be used to select patients with unilateral primary spontaneous pneumothorax for bilateral surgery? Chest 2000; 118 (2): 380–3.
23. Huang TW, Lee SC, Cheng YL et al. Contralateral recurrence of primary spontaneous pneumothorax. Chest 2007; 132 (4): 1146–50.
24. Alifano M, Forti Parri SN, Bonfanti B. Atmospheric pressure influences risk of pneumothorax: beware of the storm. Chest 2007; 131 (6): 1877–82.
25. Chambers A, Scarci M. In patients with first-episode primary spontaneous pneumothorax is video-assisted thoracoscopic surgery superior to tube thoracostomy alone in terms of time to resolution of pneumothorax and incidence of recurrence? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009; 9 (6): 1003–8.

Применение лерканидипина в терапии артериальной гипертензии

Г.Г.Шехян[1], А.А.Ялымов[1], В.С.Задионченко[1], С.И.Варенцов[2]
[1]Кафедра терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;
[2]ГБУЗ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы, филиал №1

Резюме. В статье представлены данные клинических исследований, в которых изучались эффективность и профиль безопасности современного антагониста кальция (АК) III поколения лерканидипина. Результаты исследований демонстрируют, что лечение лерканидипином приводит к выраженному снижению систолического и диастолического артериального давления без существенного влияния на частоту сердечных сокращений. Уникальные фармакокинетические особенности препарата обеспечивают его отличную эффективность и безопасность, хорошую переносимость, удобство приема и высокую приверженность лечению данным АК у пациентов с артериальной гипертензией. Дополнительные свойства лерканидипина позволяют рекомендовать применение данного АК при сочетанной патологии.
Ключевые слова: лерканидипин, Леркамен, дигидропиридины, антагонисты кальция III поколения, рандомизированные клинические исследования, артериальная гипертензия.

Application of lercanidipine in the treatment of hypertension

G.G.Shehyan[1], A.A.Yalymov[1], V.S.Zadionchenko[1], S.I.Varentsov[2]
[1]Therapy and Family medicine department, Evdokimov State Medical University, Russian Ministry of Health;
[2]Municipal Hospital №24, Moscow Health Department, branch №1

Summary. The article presents data from clinical trials that have examined the efficacy and safety of modern calcium antagonist (CA) III generation of lercanidipine. The results of studies show that treatment with lercanidipine leads to a marked reduction in systolic and diastolic blood pressure without significant effect on heart rate. Unique pharmacokinetic characteristics of the drug provide its excellent efficacy and safety, good tolerability, convenience, acceptance and high adherence CA data in patients with hypertension. Additional properties of lercanidipine allow us to recommend the use of the CA in comorbidity.
Key words: lercanidipine, Lerkamen, dihydropyridines calcium antagonists generation III, randomized clinical trials, hypertension.

Сведения об авторах
Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Задионченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. деят. науки Российской Федерации
Варенцов Сергей Игоревич – врач-кардиолог высшей квалификационной категории, зав. блоком кардиореанимации ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ

Артериальная гипертензия (АГ) является актуальной проблемой здравоохранения, что обусловлено ее высокой распространенностью и частой инвалидизацией населения вследствие развития тяжелых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная и почечная недостаточность. В Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ выделено пять основных классов противогипертензивных препаратов: диуретики, β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). На выбор тактики ведения больного влияют уровень артериального давления (АД), наличие и характер имеющихся факторов риска, ассоциированные с АГ заболевания (ишемическая болезнь сердца – ИБС, сахарный диабет – СД, заболевания почек). Согласно данным клинических исследований ALLHAT, CAPARES, COHORT, ELSA, PRAISE, PREVENT, TOMHS, VALUE особенно эффективны в лечении АГ дигидропиридиновые АК [1–4].

Классификация АК (по T.Toyo-Oka, W.Nayler)				
Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		II a	II b	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	–	–
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Нитрендипин Исрадипин Никардипин Нимодипин Нисолдипин	Лерканидипин Амлодипин Лацидипин

АК – большая группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо ингибировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы. Эти препараты используются в кардиологии с 1960-х годов и к настоящему времени приобрели столь широкую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения среди лекарственных средств, использующихся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Это обусловлено, с одной стороны, высокой клинической эффективностью АК, с другой – относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и сравнительно небольшим числом вызываемых ими побочных эффектов. Дигидропиридиновые АК на протяжении многих лет были и остаются препаратами 1-го ряда, особенно у пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ), с сопутствующей ИБС, атеросклерозом сонных и коронарных артерий. К их несомненным достоинствам относятся метаболическая нейтральность, сохранение эффективности при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, отсутствие синдрома отмены и влияния на сексуальную функцию у мужчин.

Кроме классификации АК по химическому строению, их разделяют также на препараты I (короткодействующие), II и III поколения (пролонгированного действия); см. таблицу. Поскольку многочисленными исследованиями доказано, что короткодействующие АК способны повысить риск развития ишемии миокарда (из-за повышения активности симпатоадреналовой системы в ответ на быстрое и мощное сосудорасширяющее действие), их применение ограничено неотложными состояниями, например, короткодействующий нифедипин применяется для купирования гипертонического криза. Напротив, АК пролонгированного действия способны снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а по способности снижать риск инсульта даже являются лидерами среди прочих антигипертензивных препаратов. Одним из самых серьезных доказательств эффективности современных АК явились результаты метаанализа 13 крупных исследований (около 104 тыс. пациентов, страдающих АГ), согласно которому при терапии дигидропиридиновыми АК достоверно снижался риск развития инсульта, причем это снижение не было напрямую связано с влиянием на уровень АД [1, 4].

Среди АК III поколения (амлодипин и лацидипин) особое место занимает лерканидипин (Леркамен® компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»), обладающий наиболее продолжительным антигипертензивным действием и успешно прошедший всестороннее изучение во многих клинических исследованиях [1, 3, 5–9].

Лерканидипин конкурентно связывается с дигидропиридиновыми локусами кальциевых каналов L-типа в гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах сосудов, ингибируя трансмембранный ток ионов кальция, приводя к расслаблению гладкой мускулатуры. Как и у других дигидропиридинов, используемых в виде рацемической смеси, антигипертензивная активность лерканидипина главным образом объясняется наличием у таковой S-энантиомера, аффинность которого к кальциевым каналам L-типа в 100–200 раз выше, чем у R-энантиомера.

Благодаря высокой липофильности лерканидипин хорошо растворяется в мембранных структурах и способен накапливаться внутри гидрофобного компартмента двойного фосфолипидного слоя клеточных мембран. Как было показано в экспериментальных моделях на собаках, антигипертензивный эффект лерканидипина является следствием периферической вазодилатации и снижения общего периферического сопротивления сосудов. Дополнительным благоприятным протективным эффектом лерканидипина на состояние миокарда при эпизоде ишемии считается его способность снижать кальциевую перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения.

Лерканидипин медленно проникает в липидный бислой клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях, взаимодействуя с кальциевыми каналами. Этим объясняется постепенное начало его антигипертензивного действия. Содержание лерканидипина в клеточных мембранах в 10–15 раз выше, чем у амлодипина. Длительное антигипертензивное действие лерканидипина обусловлено продолжительным периодом полужизни в плазме крови (8–10 ч) и его медленным вымыванием из липидного бислоя.

Данные исследований in vitro свидетельствуют, что лерканидипин в отличие от других дигидропиридиновых АК обладает высокой селективностью по отношению к гладкой мускулатуре сосудов и низкой – к другим типам гладкой мускулатуры. Релаксирующая активность лерканидипина по отношению к гладкой мускулатуре аорты крыс была в 177 раз выше, чем к таковой в мочевом пузыре, и в 8,5 раза выше, чем в кишечнике животных (для сравнения: нитрендипин имеет одинаковую активность в отношении трех разных типов тестируемых тканей). При этом соотношение концентрации, необходимой для ингибирования сократимости на 50%, в кардиальной/сосудистой ткани было выше у лерканидипина (730:1), чем у лацидипина (193:1), амлодипина (95:1), фелодипина (6:1) и нитрендипина (3:1). Кроме того, в отличие от других АК лерканидипин оказывает очень незначительное отрицательное инотропное действие. В опытах с изолированным сердцем показано, что его отрицательное инотропное действие в 857 раз менее выражено, чем у фелодипина, и в 667 раз менее, чем у нитрендипина [1].

Среди подавляющего большинства АК лерканидипин обладает наилучшим профилем безопасности

благодаря своей высокой вазоселективности и минимальному кардиодепрессивному действию.

Классификация АК

Исходя из химической структуры, обычно АК подразделяют на следующие группы:

1) фенилалкиламины (верапамил, галлопамил и др.);
2) дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин, никардипин, исрадипин, лерканидипин и др.);
3) бензотиазепины (дилтиазем, клентиазем и др.);
4) дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин);
5) диариламинопропиламины (бепридил) [1, 4].

Наиболее широко используется классификация АК, предложенная T.Toyo-Oka и W.Nayler [4]; см. таблицу.

Эффективность лерканидипина в терапии АГ

Основной областью клинического применения лерканидипина, как и других АК, является длительное лечение АГ, при котором важное клиническое значение имеют такие плейотропные эффекты, как антиишемический, ангиопротективный, ренопротективный и антиатерогенный [1].

Лерканидипин обладает высокой антигипертензивной эффективностью, связанной с его выраженным сосудорасширяющим действием. В дозе 10–20 мг/сут он вызывает значительное и равномерное снижение АД за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, при этом частота сердечных сокращений и ударный объем практически не изменяются. Отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного действия отличает лерканидипин от верапамила и дилтиазема, применение которых крайне нежелательно при фракции выброса левого желудочка меньше 40%, а отсутствие рефлекторной тахикардии – от нифедипина, исрадипина, никардипина, нитрендипина и фелодипина. Для лерканидипина, как и для других АК III поколения, характерно постепенное проявление антигипертензивного действия. Максимальный антигипертензивный эффект препарата обнаруживается через 2–4 нед терапии, поэтому начальную дозу лерканидипина (10 мг/сут) не следует удваивать ранее чем через 2 нед после начала терапии [1, 3, 5–9].

После 4 нед терапии в дозе 10–20 мг/сут лерканидипин снижает систолическое АД (САД) в среднем на 10–20 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) – на 10–25 мм рт. ст. В длительных исследованиях лерканидипин вызывал значительное снижение ДАД у 50–86% больных или его нормализацию более чем у 30–63% больных АГ 1–2 ст. [1, 5, 10].

В исследовании ELYPSE (n=9059) у пациентов с АГ 1–3-й степени на фоне приема лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут в течение 12 нед было продемонстрировано снижение САД на 19 мм рт. ст. и ДАД – на 13 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями (p<0,001 как для САД, так и для ДАД). После 4 и 12 нед лечения в исследовании ELYPSE 50 и 64% пациентов соответственно ответили на терапию, при этом у 32% к моменту завершения лечения отмечалась нормализация уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.). У пациентов с СД типа 2 и АГ 1–2-й степени, получавших лерканидипин в дозе 10 и 20 мг/сут, к 4-й неделе лечения нормализация АД отмечалась у 55 и 50% пациентов в каждой группе. В подгруппе больных СД типа 2 (n=1269) у 16,4% пациентов адекватный контроль АД был достигнут после 3 мес терапии лерканидипином в дозе 10 мг/сут [11].

В исследовании ZANYCAL (n=1208) пациенты с эссенциальной АГ получали лерканидипин (дозировка не сообщается) в течение 6 мес в комбинации с эналаприлом в дозе 20 мг/сут. Последний назначали дополнительно при отсутствии адекватного контроля АД спустя 1 мес лечения (38% пациентов). В целом в группе средние значения САД и ДАД снизились на 25 и 13 мм рт. ст. после 6 мес терапии, при этом число пациентов, достигших контроля АД, было выше у больных, получавших монотерапию лерканидипином, по сравнению с теми, кто получал комбинированную терапию: 72% vs 61% (контроль АД не указан и о достоверности различий не сообщается) [1].

В исследовании LEAD было выявлено, что у 250 пациентов с АГ 1–2-й степени АК фелодипин, нифедипин GITS и лерканидипин оказывают эквивалентное антигипертензивное действие, однако наименьшее число побочных эффектов, включая отеки голени, регистрировалось при приеме лерканидипина [12].

В исследовании ELLE продемонстрирована высокая безопасность лерканидипина в сравнении с нифедипином GITS и лацидипином у 324 больных старше 65 лет, страдающих АГ. Было показано, что лерканидипин не уступает по антигипертензивному действию нифедипину GITS и превосходит лацидипин, однако является самым безопасным из сравниваемых АК. При лечении лерканидипином было зарегистрировано наименьшее количество побочных эффектов, в том числе отеков ног [13].

В клинических исследованиях, продолжавшихся от 8 нед до 24 мес, было установлено, что у пожилых пациентов (в возрасте старше 60 лет) с АГ 1–2-й степени. или ИСАГ при приеме лерканидипина в дозе 5–30 мг/сут АД снижается без какого-либо влияния на частоту сердечных сокращений. Снижение средних значений АД при приеме лерканидипина было более выраженным, чем при плацебо, и сопоставимым с таковым при использовании амлодипина в дозе 5–10 мг/сут, нифедипина GITS в дозе 30–60 мг/сут и лацидипина в дозе 2–4 мг/сут после 24–26 нед терапии [1, 5, 7].

Эффективность терапии лерканидипином была также подтверждена в ходе двух несравнительных исследований, каждое из которых включало около 300 пациентов пожилого возраста с АГ 1–2-й степени После 2 и 6 мес лечения лерканидипином средние значения САД и ДАД снизились на 26–28 и 13–14 мм рт. ст. соответственно (p<0,001 по сравнению с исходными показателями). В более крупном исследовании COHORT (n=828) число пациентов, у которых нормализовалось АД после 6 мес терапии лерканидипином (51%; включает пациентов, остающихся на дозе 10 мг/сут, и тех, у кого дозу титровали до 20 мг/сут), было сопоставимым с таковым после терапии амлодипином в дозе 5–10 мг/сут (56%) или лацидипином в дозе 2–4 мг/сут (54%). Было показано, что прием лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут приводит к снижению средних значений САД/ДАД на 20/10 мм рт. ст. после 4 нед лечения и на 30/14 мм рт. ст. после 6 мес. Кроме того, гипотензивный эффект лерканидипина в дозе 10 мг/сут начинается через 4–5 ч и сохраняется более 24 ч, среднее значение ДАД снижается на 13,3 мм рт. ст. [14].

Эффективность лерканидипина у пациентов с выраженной АГ (ДАД>110 мм рт. ст.) была оценена только в одном небольшом рандомизированном неслепом исследовании (n=50); другие исследования включали пациентов данной категории, но в них не было предоставлено отдельных результатов по этой подгруппе больных. Прием лерканидипина в дозе 20–40 мг/сут приводил к достоверному снижению

среднего ДАД примерно на 22 и 29 мм рт. ст. у пациентов с выраженной эссенциальной АГ после 30 и 60 дней терапии соответственно; $p<0{,}001$ для каждого периода (в настоящее время для использования одобрен только лерканидипин в дозах 10 и 20 мг/сут). Почти все пациенты, получавшие лерканидипин в дозе 20–40 мг/сут 1 раз в сутки (91%) или как разделенную дозу (96%), отвечали на терапию в течение 3 мес лечения (включая 52 и 68% тех, которые принимали лерканидипин в дозе 20 мг/сут) [6].

Лерканидипин в дозе 10–30 мг/сут эффективен в составе комбинированной терапии у пациентов с АГ, не отвечающих на лечение другими антигипертензивными средствами. При назначении в качестве вспомогательной терапии в течение 12 нед у 80 пациентов, не отвечавших на терапию атенололом в дозе 50–100 мг/сут, эналаприлом в дозе 10–20 мг/сут или гидрохлоротиазидом/амилоридом 25–50/2,5–5 мг/сут, лерканидипин в дозе 10–30 мг/сут продемонстрировал такую же эффективность, как и нитрендипин в дозе 10–30 мг/сут. После 4 нед комбинированной терапии АД нормализовалось (ДАД⩽90 мм рт. ст.) у 76% пациентов, получавших лерканидипин в дозе 10 мг/сут, и у 65% больных, принимавших нитрендипин в дозе 10 мг/сут. Эти показатели повысились до 89 и 91% пациентов соответственно после 12 нед лечения (дозы титровали до 20 или 30 мг/сут у пациентов, не отвечавших на терапию после 4 или 8 нед). Во 2-м исследовании было показано, что прием лерканидипина в дозе 10 мг/сут приводит к достоверному снижению ДАД, измеренного в положении сидя, по сравнению с плацебо (8 мм рт. ст. vs 5,9 мм рт. ст.; $p=0{,}025$) у 214 пациентов с недостаточно контролируемой АГ (ДАД, измеренное в положении сидя, – 95–114 мм рт. ст.) после 4 нед терапии гидрохлоротиазидом в дозе 25 мг/сут [3, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 16].

В исследование ZAFRA [17] были включены 175 пациентов с хронической почечной недостаточностью разной этиологии, получавшие ИАПФ или БРА, у которых сохранялись повышение АД и протеинурия. Через 6 мес после присоединения лерканидипина в дозе 10 мг/сут увеличилось число больных с целевым уровнем АД, снизилась протеинурия, улучшилась функция почек.

Доказано, что лерканидипин обладает нефропротективными свойствами. По данным M.Sabbatini и соавт. [18], в отличие от большинства АК лерканидипин расширяет не только приносящие, но и выносящие артериолы, предупреждая повреждение клубочков и собирательных трубочек у крыс со спонтанной гипертензией. По мнению авторов, нефропротективное действие лерканидипина не связано с его влиянием на АД.

В двойном слепом исследовании M.Bargballo и соавт. показали, что у пожилых больных ИСАГ лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут снизил САД в среднем на 32,4 мм рт. ст. и ДАД – на 6,0 мм рт. ст. При назначении плацебо САД снизилось в среднем на 9,6 мм рт. ст., а ДАД практически не изменилось. Через 8 нед терапии различия между группами больных в средних уровнях САД и ДАД были достоверными ($p<0{,}001$ в двух случаях) [10].

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DIAL сравнивали лерканидипин (10 мг/сут) и рамиприл (5 мг/сут) по способности снижать уровень экскреции альбумина и АД у больных СД типа 2 и персистирующей микроальбуминурией. При этом 180 больных были рандомизированы в группы лерканидипина (91 больной) и рамиприла (89 больных). Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось [16].

Лерканидипин не ухудшает липидный и углеводный виды обмена, более того, в исследовании M.Caffiero и соавт. [15] при назначении лерканидипина в дозе 10–20 мг 355 пациентам с умеренной АГ через 12 мес число больных с отклонением от нормы уровней глюкозы, общего холестерина и креатинина достоверно уменьшилось. Лерканидипин хорошо переносился. Только у 5,6% больных препарат был отменен из-за развития побочных эффектов. Через 12 мес более 80% больных оказались приверженными проводимой терапии.

Лерканидипин при приеме 1 раз в сутки обеспечивает значительное и равномерное снижение АД на протяжении 24 ч. Лерканидипин может считаться препаратом выбора для длительной терапии АГ у больных, которые не хотят или забывают регулярно принимать антигипертензивные препараты. Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного действия лекарственных препаратов в последние годы используют отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту (ОЭ/НЭ). Считается, что отношение ОЭ/НЭ для новых антигипертензивных препаратов должно быть не менее 50%. По мнению P.Meredith, в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна превышать 60%. Чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100%, тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток [1].

В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что при назначении лерканидипина в дозах 10 и 20 мг/сут средние значения отношения ОЭ/НЭ для ДАД колеблются от 60 до 82%, превышая в среднем около 80%.

При длительной терапии лерканидипином наибольшее снижение АД наблюдается через 5–7 ч после приема препарата внутрь. По антигипертензивной эффективности лерканидипин сравним с другими АК (амлодипин, нифедипин ретард, нитрендипин), а также с диуретиками (гидрохлоротиазид), β-АБ (атенолол), ИАПФ (каптоприл, эналаприл и др.). В дозе 20 мг/сут лерканидипин по антигипертензивной эффективности сравним с 10 мг/сут амлодипина и 40 мг/сут нифедипина ретард. В дозе 10 мг/сут лерканидипин столь же эффективен, как и БРА кандесартан (16 мг/сут), и более эффективен, чем ирбесартан (150 мг/сут) [1, 6, 9, 11].

Очень хорошая переносимость лерканидипина была продемонстрирована в исследовании C.Borghi и соавт. [3], когда перевод пациентов, получавших такие АК, как амлодипин, нифедипин GITS, фелодипин, на терапию лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут привел через 4 нед к достоверному снижению частоты головных болей, приливов и отеков голеней. При возврате предыдущей терапии увеличивалась частота ранее выявляемых побочных эффектов, что, несомненно, свидетельствует о лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с перечисленными ранее АК.

По данным метаанализа 20 клинических плацебо-контролируемых исследований, включавших около 1800 больных АГ, нежелательные явления встречались у 11,8% больных, получавших лерканидипин (10–20 мг/сут; n=1317), и у 7% больных на плацебо (n=227), причем доля больных, отказавшихся от про-

должения терапии, в двух группах не отличалась. Было отмечено, что, если стартовой дозой лерканидипина избирается доза 20 мг, частота побочных эффектов оказывается выше, а если стартовая доза составляет 10 мг и лишь спустя какое-то время увеличивается до 20 мг, частота побочных эффектов значительно ниже [1].

Еще более впечатляющими оказались данные о переносимости лерканидипина в суточной дозе 10 мг по завершении многоцентрового 6-недельного исследования, включавшего 32 345 больных мягкой и умеренной АГ с сопутствующими ИБС, СД, хронической сердечной недостаточностью, дислипидемией: частота побочных реакций оказалась крайне низкой (покраснение лица – 0,3%, периферические отеки – 0,14%, сердцебиение – 0,06%) [1].

Анализ общей смертности у больных АГ, получавших дигидропиридиновые АК (амлодипин, фелодипин, нифедипин и лерканидипин) в виде моно- или комбинированной терапии, продемонстрировал, что через 4 года общая смертность в группах нифедипина, амлодипина и фелодипина оказалась на 75% выше по сравнению с лерканидипином. Дополнительно следует отметить, что больные, получавшие лерканидипин, значительно реже отказывались от продолжения терапии.

Заключение

Лерканидипин в суточной дозе 10–20 мг/сут позволяет обеспечить 24-часовой контроль АД у большинства больных АГ. Антигипертензивная эффективность лерканидипина сопоставима с действием таких широко используемых препаратов, как амлодипин, нифедипин GITS, атенолол, гидрохлоротиазид, каптоприл, эналаприл. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и не вызывает активацию симпатоадреналовой системы. У пациентов с АГ и ИБС, принимающих лерканидипин, не наблюдаются рефлекторная тахикардия, повышение плазменных уровней норадреналина. Лерканидипин обладает органопротективными свойствами и может успешно применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с любыми другими антигипертензивными препаратами.

Литература

1. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Варенцов С.И. Лерканидипин – антагонист кальция III поколения: обзор эффективности в терапии артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2013; 4: 76–9.
2. Bang L, Chapman T, Goa K. Lercanidipine – a review of its efficacy in management of hypertension. Drugs 2003; 22: 2449–72.
3. Borghi C, Prandin MG, Dormi A et al. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability in dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients. J Hypertens 2000; 18 (Suppl. 2): S155–S156.
4. Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. Blood Press 1996; 5: 206–8.
5. Acanfora D, Trojano L, Gheorghiade M et al. A randomized, double-blind comparison of 10 and 20 mg lercanidipine in patients with stable effort angina: effects on myocardial ischemia and heart rate variability. Am J Ther 2002; 9 (5): 444–53.
6. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. Am J Hypertens 2003; 16 (7): 596–9.
7. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in double-blind controlled study. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S26–S30.
8. Paterna S, Licata A, Arnone S et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S50–S53.
9. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S31–S35.
10. Barbagallo M, Sangiorgi GB. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin Exp Res 2000; 12 (5): 375–9.
11. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Blood Press 2002; 11 (2): 95–100.
12. Romito R, Pansini M, 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 Hyprtens 2003; 5 (4): 249–53.
13. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifidepine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and LErcanidipine (ELLE) study. Arch Gerontol Geriatr 2003; 3: 203–12.
14. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. Clin Cardiol 2003; 26 (Suppl. 2): II 17–20.
15. Cafiero M, Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S45–9.
16. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). Diabetes Nutr Metab 2004; 17 (5): 259–66.
17. 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.
18. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arteriolesin spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2000; 35 (3): 775–9.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/А. Менарини»

*