

# Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Сьюзен Бордет

Том 13 | №3 | 2016

## *В номере*

Гипертония на рабочем месте»

Особенности микроциркуляторного кровотока в коже при легочной гипертензии

Новейшие электровекторкардиографические методы в диагностике

β-Адреноблокаторы в клинической практике

Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом

Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии



МОСКВА,  
ЦЕНТР  
МЕЖДУНАРОДНОЙ  
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская  
набережная,  
д. 12



## XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ  
И ЗАЯВКИ  
УЧАСТНИКОВ  
НА САЙТЕ:  
[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

Предварительная регистрация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>  
Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.  
Регистрация для лиц без оплаты оргзноса обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ  
ПРАКТИКУЮЩИХ  
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ  
НАУЧНЫХ РАБОТ  
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ  
И СТУДЕНЧЕСКИХ  
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени
- ◆ В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4-6 курсов медицинских и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах допускается один соавтор-студент



Общие вопросы: [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru)

Тезисы: [tesis@chelovekilekarstvo.ru](mailto:tesis@chelovekilekarstvo.ru)

Выставка: [stend@chelovekilekarstvo.ru](mailto:stend@chelovekilekarstvo.ru)

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: [trud@chelovekilekarstvo.ru](mailto:trud@chelovekilekarstvo.ru)

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

# Системные Гипертензии

2016, Том 13, №3

## Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension

2016, Vol. 13, No. 3

Журнал включен в перечень изданий,  
рекомендованных  
Высшей аттестационной комиссией  
(редакция – февраль 2010 г.)

Полнотекстовые версии всех номеров журнала  
размещены на сайте [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)



объединённая  
редакция

«Объединённая редакция»

«Ob'edinyonnaya redaktsia»

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: [or@hmpm.ru](mailto:or@hmpm.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

ММА «МедиаМедика»

ММА «MediaMedica»

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-29-83

E-mail: [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

Электронная версия: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

Директор: Т.Л. Скоробогат  
([tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru))

Менеджер по работе с ключевыми  
клиентами:

Н.А. Зуева ([nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru))

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,

Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-63970

Общий тираж 20 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны  
быть ознакомлены с инструкциями для авторов  
и публичным авторским договором.

Информация на сайте [www.hmpm.ru](http://www.hmpm.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. 2016 г.  
Научное производственно-практическое издание  
для профессионалов в области здравоохранения.  
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск  
и распространение данного производственно-  
практического издания допускается без размещения  
знака информационной продукции.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР		EDITOR-IN-CHIEF
Чазова И.Е. (Москва)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА		DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF
Бойцов С.А. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Остроумова О.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Oiga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Карпов Ю.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Yury A. Karpov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ		RESPONSIBLE SECRETARY
Жернакова Ю.В. (Москва)	Д.м.н.	Yulia V. Zhernakova, MD, PhD (Moscow, Russia)
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ		EDITORIAL BOARD
Галвич А.С. (Казань)	Профессор, д.м.н.	Albert S. Galjavich, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Кобалава Ж.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Jeanna D. Kobalava, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Кухарчук В.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Valery V. Kukharchuk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Мартынов А.И. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Anatoly I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Медведева И.В. (Тюмень)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Irina V. Medvedeva, prof., MD, PhD (Tyumen, Russia)
Наконечников С.Н. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey N. Nakonechnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Недогода С.В. (Волгоград)	Профессор, д.м.н.	Sergey V. Nedogoda, prof., MD, PhD (Volgograd, Russia)
Небиеридзе Д.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	David V. Nebieridze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ощепкова Е.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Elena V. Oshchepkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Подзолков В.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Valery I. Podzolkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чихладзе Н.М. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Novella M. Chikhladze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чукаева И.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Виигимаа М. (Таллинн, Эстония)	Профессор	Margus Viigimaa, prof. (Tallinn, Estonia)
Доминичак Анна Ф. (Глазго, Шотландия)	Профессор	Anna F. Dominiczak, prof. (Glasgow, Scotland)
Манчиа Дж. (Милан, Италия)	Профессор	Giuseppe Mancia, prof. (Milan, Italy)
Нилссон Петер М. (Мальме, Швеция)	Профессор	Peter M. Nilsson, prof. (Malmö, Sweden)
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ		EDITORIAL COUNCIL
Карпов Р.С. (Томск)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Rostislav S. Karpov, prof., MD, PhD (Tomsk, Russia)
Кисляк О.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Oksana A. Kislyak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Леонова М.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Литвин А.Ю. (Москва)	Д.м.н.	Alexander Yu. Litvin, MD, PhD (Moscow, Russia)
Мартынюк Т.В. (Москва)	Д.м.н.	Tamila V. Martynyuk, MD, PhD (Moscow, Russia)
Невзорова В.А. (Владивосток)	Профессор, д.м.н.	Vera A. Nevzorova, prof., MD, PhD (Vladivostok, Russia)
Никитин Ю.П. (Новосибирск)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Yury P. Nikitin, prof., MD, PhD (Novosibirsk, Russia)
Огарков М.Ю. (Кемерово)	Профессор, д.м.н.	Mikhail Yu. Ogarkov, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург)	Профессор, д.м.н.	Nikita B. Perepech, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)
Петричко Т.А. (Хабаровск)	Профессор, д.м.н.	Tatyana A. Petrichko, prof., MD, PhD (Khabarovsk, Russia)
Поздняков Ю.М. (Жуковский)	Профессор, д.м.н.	Yuriy M. Pozdnyakov, prof., MD, PhD (Zhukovsky, Russia)
Рогоза А.Н. (Москва)	Профессор, д.б.н.	Anatoliy N. Rogoza, prof., PhD (Moscow, Russia)
Симонова Г.И. (Новосибирск)	Профессор, д.м.н.	Galina I. Simonova, prof., MD, PhD (Novosibirsk, Russia)
Сиренко Ю.Н. (Киев)	Профессор, д.м.н.	Yuriy N. Sirenko, prof., MD, PhD (Kiev, Ukraine)
Скибицкий В.В. (Краснодар)	Профессор, д.м.н.	Vitaliy V. Skibitskiy, prof., MD, PhD (Krasnodar, Russia)
Скворцова В.И. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Терещенко С.Н. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Тувев А.В. (Пермь)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Alexander V. Tuvet, prof., MD, PhD (Perm, Russia)
Тюрин Т.В. (Ленинградская область)	Профессор, д.м.н.	Tatyana V. Tyurina, prof., MD, PhD (Leningrad region, Russia)
Шальнова С.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Svetlana A. Shalnova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Шестакова М.В. (Москва)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Якушин С.С. (Рязань)	Профессор, д.м.н.	Sergey S. Yakushin, prof., MD, PhD (Ryazan, Russia)

# СОДЕРЖАНИЕ

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан**

Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова от имени экспертов Координационного комитета 6

## КАРДИОЛОГИЯ

**«Гипертензия на рабочем месте»: фокус на эмоционально-личностные особенности пациентов**

О.Д.Остроумова, Е.И.Первичко, Ю.П.Зинченко 13

**Актуальные вопросы применения  $\beta$ -адреноблокаторов в клинической практике: все ли они одинаковы?**

Д.В.Небиеридзе 21

**Применение новейших электровекторкардиографических методов в диагностике гипертрофии миокарда левого желудочка на базе Урюпинской центральной районной больницы**

Н.А.Вишнякова, Г.В.Рябыкина, Т.А.Сахнова, Е.В.Блинова, Е.Ш.Кожемякина, В.Е.Волков 25

**Роль бисопролола в ведении пациентов с артериальной гипертензией**

С.В.Недогода 32

## КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

**Особенности микроциркуляторного кровотока в коже у больных легочной гипертензией разной этиологии**

Е.В.Долгова, А.А.Федорович, Т.В.Мартынюк, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова 35

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

**Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом**

Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова 42

**Этногенетические аспекты ожирения и нарушений углеводного обмена как факторов риска артериальной гипертензии**

Т.А.Мулерова, Д.П.Цыганкова, Е.Н.Воропаева, В.Н.Максимов, М.Ю.Огарков 48

## ОБЗОРЫ

**Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Обзор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов**

Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина, И.Ю.Юдина 58

**Верапамил замедленного высвобождения: возможности применения в клинической практике**

Н.И.Гапонова, В.РАбдрахманов 64

# CONTENTS

---

## RESULTS OF STUDIES

**The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan**

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova

6

---

## CARDIOLOGY

**«Гипертония на рабочем месте»: фокус на эмоционально-личностные особенности пациентов**

O.D.Ostroumova, E.I.Pervichko, Yu.P.Zinchenko

13

---

**Main questions of  $\beta$ -blockers application in clinical practice: do they all the same?**

D.V.Nebieridze

21

---

**Application of advanced electrovectorcardiographic methods in the diagnosis of left ventricular hypertrophy on the basis of Uryupinsk central district hospital**

N.A.Vishnyakova, G.V.Ryabykina, T.A.Sakhnova, E.V.Blinova, E.Sh.Kozhemiakina, V.E.Volkov

25

---

**The role of bisoprolol in the management of patients with arterial hypertension**

S.V.Nedogoda

32

---

## CARDIOPULMONOLOGY

**Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension of different etiology**

E.V.Dolgova, A.A.Fedorovich, T.V.Martynyuk, A.A.Rogoza, I.E.Chazova

35

---

## METABOLIC DISTURBANCES

**Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом**

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova

42

---

**Ethnogenetic aspects of obesity and disorders of carbohydrate metabolism as a risk factor of arterial hypertension**

T.A.Mulerova, D.P.Tsygankova, E.N.Voropaeva, V.N.Maksimov, M.Yu.Ogarkov

48

---

## REVIEWS

**Combined pharmacotherapy of arterial hypertension. Overview fixed combination antihypertensive drugs**

T.E.Morozova, T.B.Andrushchishina, I.Yu.Yudina

58

---

**Prolonged release verapamil: application in clinical practice**

N.I.Gaponova, V.R.Abdrakhmanov

64

---

# Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан

Ю.В.Жернакова<sup>✉</sup>, И.Е.Чазова от имени экспертов Координационного комитета Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

В настоящее время есть данные, свидетельствующие о достаточно низкой эффективности антигипертензивной терапии, особенно у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями, что свидетельствует о необходимости поиска новых высокоэффективных антигипертензивных средств, обладающих дополнительными возможностями в предотвращении поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений. На российском фармацевтическом рынке антигипертензивных препаратов представлен блокатор рецепторов к ангиотензину – азилсартан медоксомил (Эдарби®). В статье представлен дизайн исследования эффективности применения азилсартана медоксомила у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением в повседневной клинической практике Российской Федерации и Республике Казахстан. **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, метаболические нарушения, азилсартан медоксомил, Эдарби®.

<sup>✉</sup>juli001@mail.ru

**Для цитирования:** Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан. Системные гипертензии. 2016; 12 (3):

## The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan

Yu.V.Zhernakova<sup>✉</sup>, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Currently, there is evidence of a rather low efficacy of antihypertensive therapy, especially in patients with obesity and metabolic disorders that indicate the need for the search of new highly effective antihypertensive agents that have additional features to prevent destruction of target organs and cardiovascular complications. On the Russian pharmaceutical market antihypertensive drugs presents receptor blocker to angiotensin – azilsartan medoxomil (Edarbi®). The article is published design of study of the effectiveness of azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in daily clinical practice of the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, metabolic disorders, azilsartan medoxomil, Edarbi®.

<sup>✉</sup>juli001@mail.ru

**For citation:** Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. Systemic Hypertension. 2016; 12 (3):

### Актуальность проблемы лечения пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением

По данным Всемирной организации здравоохранения, Российская Федерация занимает второе место по сердечно-сосудистой смертности среди европейских стран, уступаая только Украине и значительно опережая другие экономически развитые страны [1]. В 2015 г. уровень смертности от болезней системы кровообращения в России составил 631,8 случая на 100 тыс. населения. Среди умерших преобладали лица трудоспособного возраста,

при этом смертность среди мужчин превышала смертность среди женщин в 4,7 раза, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) – в 7,1 раза, в том числе от инфаркта миокарда – в 9 раз, от инсульта – в 4 раза. Такое положение вещей не может не отражаться на демографической ситуации и социально-экономическом статусе страны.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, хроническая сердечная недостаточность) и цереброваскулярных (ишемический или ге-

моррагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) заболеваний, которые составляют большую часть болезней системы кровообращения. Во всем мире с повышенным артериальным давлением (АД) ассоциированы как минимум 7,6 млн смертей ежегодно [2]. В то же время показано, что снижение смертности от ИБС, наблюдающееся в последние годы во многих странах, в значительной степени обусловлено уменьшением распространенности факторов риска, в том числе популяционного уровня АД [3].

Вместе с тем, данные, полученные в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), проведенном в 2012–2014 гг., продемонстрировали увеличение распространенности АГ в РФ по сравнению с результатами Федерального мониторинга АГ в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» в 2009–2010 гг., согласно которому частота АГ составляла 39,7% против 43,4% в настоящее время [4].

По данным официальной статистики, распространенность АГ в Казахстане в 2008 г. составляла 35% [5]. Более того, исследования 2010 г. показывают, что только 1 из 4 респондентов с высоким АД принимает препараты ежедневно [6]. Таким образом, проблема диагностики и лечения АГ в России и Казахстане значима и актуальна.

Высокий риск смерти от фатальных осложнений АГ прежде всего связан с недостаточным контролем АД, что может быть обусловлено разными причинами. В большинстве случаев неконтролируемая АГ обусловлена низкой приверженностью пациентов лечению и неадекватным подбором антигипертензивной терапии (АГТ). Вместе с тем, среди пациентов с ожирением и сахарным диабетом (СД) часто встречается истинная рефрактерная АГ. Ее распространенность, по данным разных авторов, со-

ставляет от 5 до 30%, и именно у этой категории пациентов наиболее сложно достичь целевых значений АД, что сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Если посмотреть на все крупные рандомизированные исследования, посвященные АГТ, то систолическое АД (САД) вообще редко снижается ниже уровня 140 мм рт. ст., установленного как целевой уровень АД, а если говорить о больных с метаболическим синдромом (МС) и СД, то ни в одном из исследований, помимо исследования ACCORD, не было достигнуто таких значений [7].

К сожалению, результаты эпидемиологических исследований NHANES III и EUROASPIRE III свидетельствуют о крайне высокой распространенности ожирения и связанных с ним состояний, носящих в настоящее время характер пандемии. В экономически развитых странах, включая Россию, около 30% людей, т.е. каждый третий житель, имеет избыточную массу тела [8]. Ежегодно число лиц, страдающих ожирением, увеличивается в популяции как минимум на 1% [9]. По последним данным Международной федерации диабета, в 2013 г. распространенность нарушения толерантности к глюкозе в мире составила 6,9% среди взрослого населения, прогнозируется, что в будущем эта цифра будет только увеличиваться [9].

### Предпосылки для проведения исследования

Известно, что механизмы формирования АГ у пациентов с абдоминальным ожирением имеют свои особенности по сравнению с «гипертониками» с нормальной массой тела и даже по сравнению с пациентами с ожирением другой локализации. В исследовании Health, Aging, and Body Composition Study [10] висцеральное ожирение было тесно связано с наличием АГ, при этом корреляция была сильной даже у лиц с низкой общей долей жира в организме. В исследовании Framingham Heart Multidetector



**МОЩНЫЙ  
СОЮЗ**  
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД  
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ<sup>1,2</sup>

**АЗИЛСАРТАН  
ПРЕВОСХОДИТ  
ДРУГИЕ САРТАНЫ\***  
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ<sup>3,4</sup>

**ХЛОРТАЛИДОН  
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ  
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ<sup>5-9</sup>**  
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССЗ\*\*  
У ПАЦИЕНТОВ С АГ

**Эдарби® Кло**  
азилсартана медоксомил + хлорталидон



**МОЩНЫЙ СОЮЗ**

Информация для специалистов здравоохранения.

**Сокращенная информация по применению.** Торговое название: Эдарби® Кло. Международное непатентованное или группировочное название: азилсартана медоксомил + хлорталидон. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. Показания к применению: эссенциальная гипертензия (пациенты, которым показана комбинированная терапия). Противопоказания: повышенная чувствительность к активным веществам и другим компонентам препарата; редкая тяжелая гипокалиемия; анорексия; беременность и период грудного вскармливания; односторонний прием ангиотензинов и ангиотензинсодержащих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжелым нарушением функции почек; тяжелые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет; нарушения функции печени тяжелой степени; почечная недостаточность тяжелой степени. **Способ применения и дозы:** препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительно снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. **Основные побочные эффекты:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гипокалиемия, гипонатриемия, гипотензия, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отеки, крапивница, гипонатриемия, гипотензия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатининфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение аппетита. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** **С осторожностью:** тяжелая хроническая сердечная недостаточность; нарушения функции почек; нарушения функции печени легкой и умеренной степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояние, сопровождающееся снижением объема циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гипертрофия левого предсердия; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипокалиемия. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата Эдарби® Кло обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

\* Вальсартан, оломесартан. \*\* ССЗ – сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению препарата. 2. Cushman WC, et al. Hypertension, 2012; 60: 310–318. 3. Sica D, et al. J Clin Hypertens 2011; 13: 467–472. 4. White WB, et al. Hypertension 2011; 57: 413–420. 5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1979; 242: 2562–2571. 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation 1990; 82: 1616–1628. 7. Dorsch MP, et al. Hypertension 2011; 51: 689–694. 8. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265: 3255–3264. 9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981–2997.

ООО «Такэда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усаева, д. 2, стр. 1. Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625. Пер. Уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2016

Computed Tomography Study были получены аналогичные данные. У мужчин САД увеличивалось на 3,3 мм рт. ст. на каждое стандартное отклонение увеличения объема висцеральной жировой ткани и на 2,3 мм рт. ст. – для каждого стандартного отклонения увеличения объема подкожной жировой клетчатки [11].

Висцеральную жировую ткань многие исследователи рассматривают как самостоятельный эндокринный орган, так как в ее адипоцитах синтезируется большое количество гормонально активных веществ [12, 13]. К ним относятся: лептин, резистин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, ангиотензин II (АТ II), интерлейкины, простагландины, эстрогены и др. Эти вещества оказывают непосредственное влияние на уровень АД, развитие нарушений метаболизма углеводов, липидов, чувствительности к инсулину, а также патологических изменений в сердечно-сосудистой системе.

Ключевыми механизмами в генезе АГ при ожирении являются гиперинсулинемия, часто сопутствующая ожирению и являющаяся компенсаторной на фоне имеющейся резистентности к инсулину. Гиперинсулинемия, воздействуя на почки и гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к повышению активности симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению общего периферического сосудистого сопротивления, что и вызывает повышение уровня АД.

Существуют также сообщения о способности неэстерифицированных жирных кислот, вырабатываемых адипоцитами висцерального жира, вызывать гиперсимпатикотонию, повышать активность  $\alpha$ -адренорецепторов сосудистой стенки и таким образом провоцировать увеличение АД и частоты сердечных сокращений. Способность повышать активность симпатической нервной системы обнаружена и у лептина, секретлируемого теми же адипоцитами. Концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна степени ожирения [14]. Уровень лептина тесно коррелирует с ИМТ, АД, содержанием АТ и норадреналина. Исследования по изучению причинной связи гиперлептинемии и АГ показали, что у лиц с ожирением АД, концентрации лептина, инсулина и норадреналина были выше, чем у больных АГ с нормальной массой тела. У лиц с ожирением была отмечена прямая зависимость величины АД от концентрации лептина, которая отсутствовала у пациентов с АГ и нормальной массой тела [15].

Предположительно РААС также играет роль в прогрессировании ожирения и причастна к формированию СД у лиц с ожирением. АТ II может участвовать в системе контроля за ростом жировой ткани и стимулировать дифференциацию предшественника жировой ткани в адипоцит. АТ II увеличивает содержание триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот, а также увеличивает скорость образования лептина. Показано, что активация РААС ассоциируется с фиброзом островковых клеток поджелудочной железы у экспериментальных животных с СД типа 2 (СД 2) [15].

Учитывая большое значение активации РААС в патогенезе АГ у больных с ожирением, а также причастность РААС к прогрессированию ожирения и формированию СД, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов АТ II (БРА) являются препаратами выбора для лечения АГ у этой группы пациентов.

Лечение, начатое с применения БРА, ИАПФ и антагонистов кальция связано с более низким риском развития СД по сравнению с лечением, начатым с мочегонных средств. В метаанализе, включающем данные 22 рандомизированных клинических исследований с участием 143 тыс. пациентов без СД, была проведена оценка возможностей различных классов антигипертензивных препаратов предотвращать развитие СД [18]. При этом лечение БРА сопровождалось наименьшим риском развития

СД по сравнению со всеми препаратами; отношения шансов были: 0,57 ( $p=0,0001$ ) – для БРА; 0,67 ( $p=0,0001$ ) – для ИАПФ; 0,75 ( $p=0,002$ ) – для БКК; 0,77 ( $p=0,009$ ) – для плацебо и 0,90 ( $p=0,30$ ) – для  $\beta$ -адреноблокаторов [16]. Кроме того, длительное применение БРА и ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных (VAL-HeFT, VALIANT, MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT).

БРА являются высокоэффективными антигипертензивными препаратами, что подтверждено многими клиническими исследованиями. Большинство современных представителей этого класса лекарств позволяет контролировать АД в течение 24 ч при однократном приеме, не нарушая суточный ритм АД. Механизм антигипертензивного действия БРА заключается в селективной блокаде рецепторов АТ II 1-го типа. Кроме того, при селективной блокаде рецепторов АТ II 1-го типа, активация которых вызывает такие нежелательные эффекты, как вазоконстрикция, задержка жидкости, повышение симпатической активности и усиление клеточного роста, циркулирующей АТ II, продуцируемый в повышенной концентрации, взаимодействует с рецепторами АТ II 2-го типа, стимуляция которых, как было недавно установлено, приводит к активации антипролиферативных процессов и ингибированию клеточного роста, апоптоза, дифференциации и вазодилатации, что может еще более усилить гипотензивный эффект данного класса препаратов [17].

Известно, что АТ II самым непосредственным образом влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке [18]. Применение БРА может разорвать порочный круг и таким образом улучшить функцию эндотелия.

Однако данные, свидетельствующие о достаточно низкой эффективности АГТ, особенно у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями, свидетельствуют о необходимости поиска новых высокоэффективных антигипертензивных средств, обладающих дополнительными возможностями в предотвращении поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений.

На российском фармацевтическом рынке антигипертензивных препаратов с 2014 г. представлен новый БРА – азилсартанамедоксомил (Эдарби®), компания ООО «Такеда Фармасьютикалс»). Азилсартан амедоксомил – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона АТ II [19]. Азилсартан более прочно связывается с рецепторами подтипа АТ<sub>1</sub> (как было показано в одном из исследований *in vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА, что приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному эффекту. Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 ч [19]. Таблетки содержат 40 или 80 мг азилсартана медоксомила.

В двойных слепых многоцентровых рандомизированных прямых сравнительных исследованиях с другими БРА (олмесартана медоксомил и валсартан) азилсартана медоксомил показал более высокую антигипертензивную эффективность, в том числе у пациентов с предиабетом и СД [20]. Снижения клинического САД до уровня ниже 140 мм рт. ст. и/или снижения САД  $\geq 20$  мм рт. ст. от исходного уровня достигли 56 и 59% пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно против 49% в группе валсартана 320 мг ( $p=0,016$  и  $p=0,002$  соот-



ветственно) и 49% в группе олмесартана медоксомила 40 мг ( $p=0,01$ ) по сравнению с дозировкой 80 мг азилсартана медоксомила. Снижения диастолического АД (ДАД) до уровня ниже 90 мм рт. ст. и/или снижения ДАД  $\geq 10$  мм рт. ст. от исходного уровня достигли 72% пациентов в группе азилсартана медоксомила 40 мг и 74% – в группе азилсартана медоксомила 80 мг по сравнению с 64% – в группе валсартана ( $p=0,041$  и  $p=0,015$  соответственно) и 66% – в группе олмесартана медоксомила ( $p=0,01$ ) по сравнению с дозировкой 80 мг азилсартана медоксомила. Доля пациентов с ответом на лечение по критериям как САД, так и ДАД была достоверно больше в группах азилсартана медоксомила 40 мг (49%,  $p=0,018$ ) и 80 мг (53%,  $p<0,001$ ) по сравнению с группой валсартана (44%) и олмесартана медоксомила (44,5%,  $p=0,03$ ) по сравнению с дозировкой 80 мг азилсартана медоксомила.

В этом же исследовании был проведен субанализ антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном и олмесартаном медоксомилом у пациентов с АГ и различными нарушениями углеводного обмена (предиабетом и СД 2). Предиабет определялся как гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 5,7\%$  и ниже 6,5%, критерием СД 2 служил уровень  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ . Данные субанализа свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомила более эффективен в снижении АД у пациентов с предиабетом и СД 2, чем валсартан и олмесартана медоксомила. Эти результаты были отмечены как для клинического, так и для среднесуточного САД. Так, преимущество азилсартана медоксомила 80 мг над валсартаном 320 мг по снижению клинического САД в группе пациентов с предиабетом в среднем составило 6 мм рт. ст. ( $p<0,05$ ), в группе пациентов с СД – 7,7 мм рт. ст. ( $p<0,05$ ) над олмесартаном медоксомилом 40 мг – 6,6 мм рт. ст. ( $p<0,05$ ) для предиабета и 3,7 мм рт. ст. – для СД 2 ( $p<0,05$ ).

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании продолжительностью 24 нед в параллельных группах проводили сравнение антигипертензивной эффективности и переносимости азилсартана медоксомила (40 и 80 мг) с ИАПФ рамиприлом (10 мг) у 884 больных АГ 1 и 2-й степени [21]. По результатам исследования установлено, что азилсартана медоксомила в обеих дозах приводил к достоверно более выраженному снижению клинического САД по сравнению с рамиприлом в максимально разрешенной дозе 10 мг/сут ( $p<0,001$ ). Различия между азилсартаном медоксомилом и рамиприлом (10 мг) составили: 9,03 мм рт. ст. ( $p<0,001$ ) – для азилсартана медоксомила в дозе 80 мг и 8,41 мм рт. ст. ( $p<0,001$ ) – для азилсартана медоксомила в дозе 40 мг.

Экспериментальные исследования показали дополнительные позитивные свойства азилсартана медоксомила по влиянию на метаболические показатели (чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе) и выраженность ожирения. Лечение азилсартаном медоксомилом в дозировке 0,3 и 1,0 мг/кг в течение 2 нед приводило к повышению скорости инфузии глюкозы, отражающей повышение чувствительности тканей к инсулину [22], в ходе эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста, выполненного на мышцах линии КК-Ау как модели развития СД. Помимо этого на фоне лечения азилсартаном медоксомилом наблюдалось достоверное повышение толерантности к глюкозе, как по сравнению с контролем ( $p<0,05$ ), так и по сравнению с кандесартаном ( $p<0,05$ ). При этом не было отмечено существенного повышения секреции инсулина.

В экспериментальных работах также показано, что азилсартана медоксомила действует, как частичный агонист рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) [23]. PPAR – семейство рецепторов, локализующихся в клеточных ядрах и регулирующих экспрессию генов. Семейство PPAR включает в себя несколько подтипов:  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$ . Эти подтипы имеют различную локализацию:  $\alpha$  – наиболее распространены в печени, ме-

нее часто они встречаются в скелетных мышцах и кардиомиоцитах;  $\beta/\delta$  – распространены во всех тканях организма,  $\gamma$  – наиболее распространены в белой и бурой жировой ткани, также встречаются в макрофагах и сосудистой стенке.

Влияние азилсартана медоксомила на уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина изучалось на мышцах линии КК-Ау, животные получали азилсартана медоксомила в дозировке 6,58 мг/кг в сутки или кандесартана целиксетил – 6,58 мг/кг в сутки в течение 2 нед [23]. Уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина оценивался по концентрации соответствующей РНК (измерялась с помощью полимеразной цепной реакции). Далее рассчитывалось отношение концентрации РНК PPAR и адипонектина к концентрации РНК глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (использовалась в качестве контроля). Назначение азилсартана медоксомила привело к статистически значимому повышению экспрессии как рецепторов PPAR, так и адипонектина ( $p<0,05$ ).

В этом же исследовании проводилось изучение влияния азилсартана медоксомила на массу жировой ткани и размеры адипоцитов. Анализировались образцы эпидидимальной жировой ткани. Размеры адипоцитов определялись по данным микроскопии. Определялись размеры 30 адипоцитов в 3 образцах ткани, затем рассчитывались средние значения. Введение азилсартана привело к статистически значимому снижению массы жировой ткани и размеров адипоцитов, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с кандесартаном ( $p<0,05$ ).

Таким образом, лечение пациентов с сочетанием АГ и избыточной массы тела или ожирения представляет собой серьезную проблему [24]. Новый препарат из группы БРА азилсартана медоксомила расширяет возможности лечения АГ, в частности у пациентов с сочетанием АГ и повышенной массы тела или ожирения, у которых контроль АД может быть затруднен, а риск сердечно-сосудистых осложнений – повышен [25–27]. В связи с этим проведение исследования эффективности применения азилсартана медоксомила у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением в повседневной клинической практике Российской Федерации и Республике Казахстан представляет большой интерес.

**Название:** Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование препарата азилсартана медоксомила у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан

**Номер исследования:** Azilsmedox-5008 (MACS-2014-100663)

### Дизайн исследования

Данное исследование Azilsmedox-5008 – это международное проспективное многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование. На протяжении участия в этом исследовании ведение пациентов будет осуществляться согласно имеющимся стандартам клинической практики. Решение о стратегии лечения у конкретного пациента, включая все диагностические процедуры, будет приниматься в соответствии с российскими рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2015 г.) [24] и казахскими Клиническим протоколом диагностики и лечения «Артериальная гипертензия» (2015 г.) [28], а также стандартами местной клинической практики. Пациенты будут принимать препарат Эдарби® согласно одобренной утвержденной локальной инструкции по применению лекарственного препарата. В связи с наблюдательным дизайном исследования посещения пациентами своих лечащих врачей заранее не предусмотрены в протоколе исследования. Визиты к врачу будут осуществляться в соответствии с рутинной клинической практикой. Все решения по ведению пациента, в том числе по проведению диагностиче-

ских и терапевтических вмешательств, будут приниматься участвующими в исследовании врачами в соответствии с их клиническими суждениями и местными стандартами медицинской помощи.

Особенность неинтервенционных исследований состоит в том, что они позволяют оценивать данные, получаемые в повседневной медицинской практике, так называемые «данные реальной жизни – real world data». Кроме того, неинтервенционные исследования позволяют анализировать данные, полученные на больших выборках, в которые включается максимально широкий спектр пациентов.

В то же время неинтервенционный дизайн исследования обладает рядом ограничений. В нем не предусмотрено рандомизация или обеспечение ослепления. Прочие ограничения этого исследования включают отсутствие контрольной группы, получающей препарат сравнения, а также более точно по сравнению с контролируруемыми клиническими исследованиями определенной исследуемой популяции.

### Цели исследования

*Первичной целью* исследования Azilsmedox-5008 является оценка эффекта препарата ЭдарбиR (азилсартана медоксомила) на клиническое САД у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением.

*Вторичные цели* исследования Azilsmedox-5008:

- 1) оценить влияние приема препарата Эдарби® на клиническое ДАД;
- 2) долю пациентов с избыточной массой тела или ожирением, у которых был достигнут ответ на препарат Эдарби® (что определяется как снижение САД  $\geq 20$  мм рт. ст. или снижение ДАД  $\geq 10$  мм рт. ст.);
- 3) долю пациентов с избыточной массой тела или ожирением, достигших целевого уровня АД;
- 4) влияние приема препарата Эдарби® в отношении клинического САД в подгруппах больных, выделенных на основании следующих параметров: индекс массы тела (избыточная масса тела, ожирение), нарушение толерантности к глюкозе, МС, СД;
- 5) влияние приема препарата Эдарби® в отношении клинического ДАД в подгруппах пациентов, выделенных на основании следующих параметров: индекс массы тела (избыточная масса тела, ожирение), нарушение толерантности к глюкозе, МС, СД;
- 6) долю пациентов с избыточной массой тела или ожирением, достигших целевого значения АД (САД  $< 140$  мм рт. ст., ДАД  $< 90$  мм рт. ст.) в подгруппах пациентов;
- 7) описать характеристики нежелательных явлений.

### Популяция пациентов

Популяция, которую планируется включить в исследование Azilsmedox-5008, предположительно будет гетерогенной по клиническим характеристикам. Риск возможных систематических ошибок будет снижен путем проведения отдельного анализа данных, полученных в подгруппах, включающих пациентов с избыточной массой тела, ожирением, МС и СД.

В исследование планируется включить не менее 1916 пациентов.

Критерии включения:

1. Пациенты (мужчины и женщины) в возрасте 18 лет и старше с АГ I или 2-й степени.
2. Пациенты:
  - с впервые выявленной АГ или
  - не достигшие контроля АД на ранее назначенной монотерапии блокатором РААС или
  - не достигшие контроля АД на ранее назначенной комбинированной терапии блокатором РААС + диуретиком или блокатором РААС + антагонистом кальция.
3. Врач принимает решение о назначении препарата Эдарби®:
  - в качестве монотерапии или
  - в составе комбинированной терапии с диуретиком или антагонистом кальция.

4. Избыточная масса тела или ожирение любой степени (индекс массы тела более  $25 \text{ кг/м}^2$ ).

5. Пациент должен быть способен понять содержание письменного информированного согласия, подписать его и быть согласным выполнять требования протокола. В случае если пациент является незрячим или не может читать, информированное согласие подписывается также законным представителем.

### Критерии исключения

Любой пациент, у которого выполняются любые из перечисленных ниже критериев, не будет пригоден для включения в это исследование:

1. Подтвержденная вторичная АГ.
2. Противопоказания к препарату Эдарби® с утвержденной инструкцией по применению лекарственного препарата Эдарби®.
3. Любые причины медицинского и иного характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.
4. Пациент является ближайшим родственником сотрудника исследовательского центра.
5. Пациент принимает участие в клиническом исследовании; участие в неинтервенционном исследовании разрешено.
6. Уязвимые пациенты, которые не способны понять информацию об исследовании, или пациенты, на которых может быть осуществлено давление со стороны исследователя.

### Селекция исследовательских центров

Исследование планируется провести примерно в 80 исследовательских центрах в Российской Федерации и 10 исследовательских центрах в Республике Казахстан. Исследовательские центры выбраны на основании следующих критериев: лечебно-профилактические учреждения, ведущие поликлинический прием пациентов, наличие кардиологов в амбулаторных учреждениях; значительный поток пациентов с АГ (в центрах должно проводиться лечение не менее 350 пациентов с АГ в год).

### План наблюдения

Информация по исследованию собирается в ходе 4 визитов пациента к врачу (см. рисунок).

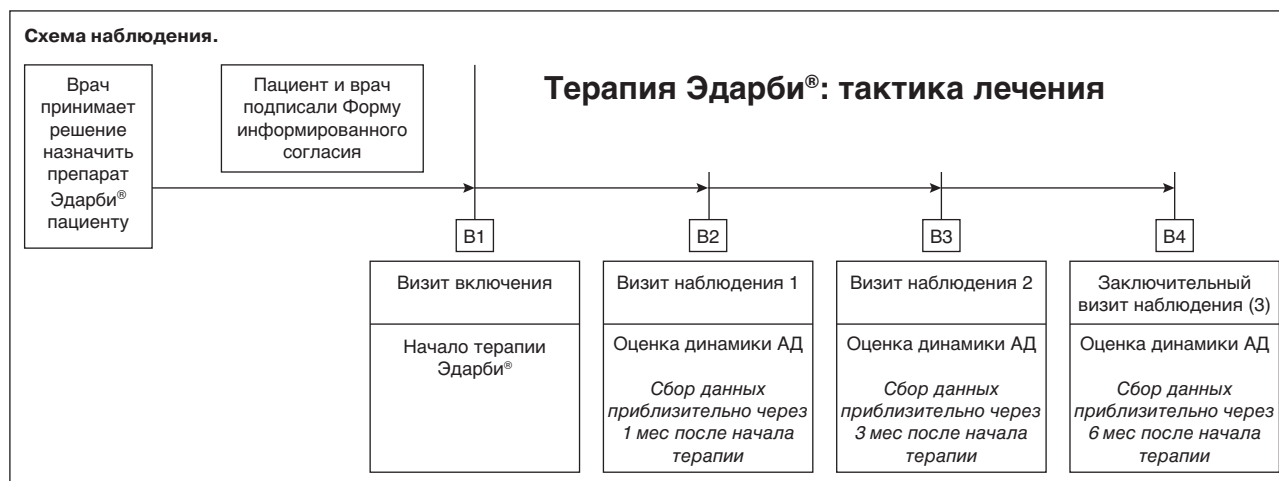
Вследствие неинтервенционного характера исследования невозможно заранее зафиксировать точное время проведения визитов, однако предполагается, что период наблюдения составит примерно 6 мес. Частота визитов будет определяться каждым врачом согласно стандартной клинической практике. Планируется, что пациенты будут посещать своего врача примерно каждые 3 мес и даже чаще в начале исследования, пока не будет достигнут целевой уровень АД.

Документирование собранных данных будет осуществляться лечащим врачом в электронной или бумажной индивидуальной регистрационной карт.

Все обследования (осмотр и оценка показателей жизненно важных функций, лабораторные анализы и прочие обследования) будут выполняться согласно общим стандартам клинической практики и в соответствии с рутинной практикой в конкретном медицинском учреждении. Все обследования будут основаны исключительно на решении врача о стратегии ведения пациента в рамках повседневной практики.

### Статистические методы

Все непрерывные переменные будут суммироваться при помощи следующих параметров описательной статистики:  $n$  (размер выборки имеющих пациентов), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, процентиля 25 и 75, максимум и минимум. Для всех категориальных переменных будут представлены частоты и проценты (на основании имеющегося размера выборки).



Для переменных, обозначенных как «бинарные», в надлежащих случаях будут вычислены точные 95% доверительные интервалы.

В целом все данные будут перечислены, упорядочены по центрам, дозовым группам и пациентам, а также в надлежащих случаях по номеру визита у конкретного пациента. Все сводные таблицы будут включать столбцы для каждой дозовой группы в порядке повышения дозы, при этом они будут содержать общий размер популяции, значимый для данной таблицы/дозовой группы, включая любые отсутствующие результаты.

План статистического анализа будет подготовлен и утвержден до закрытия базы данных. По окончании проведения исследования все полученные данные будут опубликованы в соответствии с установленными протоколом настоящего исследования правилами.

#### Регистрация исследования на [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

Исследование Azilsmedox-5008 опубликовано в международном реестре исследований Национального института здоровья США – [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) – и доступно по ссылке:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756819?term=NCT02756819&rank=1>

#### Организация и управление исследованием

Спонсором исследования является компания ООО «Такеда Фармасьютикалс».

С целью надлежащего проведения исследования Azilsmedox-5008 был организован Координационный комитет, в задачи которого входит научная координация исследования. В состав Координационного комитета включены эксперты Российской Федерации и Республики Казахстан.

Разработка документации исследования (план управления проектом, план управления данными, план контроля качества и пр.); реализация и запуск исследования, проведение исследования и его закрытие; управление данными; управление проектом; мониторинг, обеспечение качества, статистический анализ, включая план статистического анализа; разработка отчета по исследованию поручены контрактно-исследовательской организации ООО «Лигандресерч».

#### Литература/References

- Ezzati M et al. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat. Rev Cardiol* 2015. doi:10.1038/nrcardio.2015.82
- Lewington S, Clarke R, Qizibash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adult in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (Issue 9623): 1513–8.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени исследователей. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A. i dr. ot imeni issledovatelei. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
- World Health Organization. Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles, 2014.
- Health in Times of Transition: Trends in Population Health and Health policies in CIS countries. April 2013.
- Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20 (8): 1461–4.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16 (2): 121–37.
- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)
- Brenes GA, Kritchevsky SB, Mehta KM et al. Scared to death: results from the Health, Aging, and Body Composition study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15 (3): 262–5.
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39–48.
- Randle PJ, Garland P, Hales C et al. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbance of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785–89.
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW et al. Protection from obesity – induced insulin resistance in mice. Lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997; 389: 610–4.
- Ogawa Y. CNS Mediators of leptin action. Presented at the 60 th Scientific Sessions of the American diabetes association. June 13, 2000; San-Antonio, TEXAS.
- Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 128–39/
- Straessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282 (6): 539–46.
- Weber MA. Interrupting the RAS: the role of iACE and angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12 (12): 189–94.
- Bossaller C, Auch-Schweik W, Grafe M. Effects of converting enzyme inhibition on endothelial bradykinin metabolism and endothelial-dependent vascular relaxation. *Agents Actions* 1992; 38: 171–7.
- EdarbiR (azilsartan medoxomil) prescribing information, Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 2012. Data on file. Takeda Pharmaceutical Company Limited.
- White WB et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 413–20/
- B'nnner G et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril. *J Hypertens* 2010; 28: e283.
- Kusumoto K et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Euro J Pharmacol* 2011; 669: 84–93.
- Iwai M. TAK – 536, a new receptor blocker, improved glucose intolerans and adipocyt differentiation. *AJN* 2007; 20: 579–86.
- Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Рабочая группа по подготовке текста: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Кардиологический вестн. 2015; 1: 5–30. / Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii». Rabochaia gruppa po podgotovke

- teksta: Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Iu.V. *Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 5–30. [in Russian]
25. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии РЕПАТА-ПРИМА. Системные гипертензии. 2010; 6 (3): 34–41.
  26. Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.
  27. White W, Weber M, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 HTN. *HTN* 2011; 57 (3): 413–20.
  28. «Clinical Protocol on diagnosis and treatment of arterial hypertension» of the Republic of Kazakhstan approved on November, 30, 2015.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Чазова Ирина Евгеньевна** – академик РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертензии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com

**Координационный комитет исследования**

Алиханова Карлыгаш Ангельбаевна – д-р мед. наук, проф., Карагандинский государственный медицинский университет (Караганда, Республика Казахстан)  
 Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ РАМН «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, РФ)

Галявич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (Казань, РФ)

Денисова Ирина Давидовна, ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер» (Уфа, РФ)

Джунусбекова Гульнара Алдешовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по кардиологии и последипломному образованию, НИИ кардиологии и внутренних болезней (Алматы, Республика Казахстан)

Ерегин Сергей Янович – канд. мед. наук, Кардиологический центр «Паритет» (Ярославль, РФ)

Жолдин Бекболат Кулжанович – д-р мед. наук, проф., Западно-казахстанский медицинский университет им. М.Оспанова (Актюбинск, Республика Казахстан)

Искакова Бакыт Кабденовна – проф., Национальный научный центр онкологии и трансплантации (Астана, Республика Казахстан)

Морова Наталия Алесандровна – д-р мед. наук, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» (Омск, РФ)

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» (Владивосток, РФ)

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» (Санкт-Петербург, РФ)

Петричко Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, КБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» (Хабаровск, РФ)

Скибицкий Виталий Викентьевич – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» (Краснодар, РФ)

Фурменко Галина Ивановна – канд. мед. наук, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия» (Воронеж, РФ)

# «Гипертензия на рабочем месте»: фокус на эмоционально-личностные особенности пациентов

О.Д.Остроумова<sup>1,2</sup>, Е.И.Первичко<sup>3</sup>, Ю.П.Зинченко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. 125009, Россия, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 9

В статье приведены литературные данные о распространенности, диагностике и механизмах формирования «гипертензии на рабочем месте». Приведены результаты собственного исследования, которые свидетельствуют о наличии у больных «гипертензией на рабочем месте» ряда эмоционально-личностных особенностей – повышенной эмоциональности, подавлении экспрессии эмоций, использования малоэффективных стратегий регуляции эмоций, выраженного перфекционизма с преобладанием в его структуре признаков социально предписанного перфекционизма.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, «гипертензия на рабочем месте», эмоциональный стресс, регуляция эмоций, стратегии регуляции эмоций, перфекционизм.

✉ostroumova.olga@mail.ru

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Первичко Е.И., Зинченко Ю.П. «Гипертензия на рабочем месте»: фокус на эмоционально-личностные особенности пациентов. Системные гипертензии. 2016; 13 (3):

O.D.Ostroumova<sup>1,2</sup>, E.I.Pervichko<sup>3</sup>, Yu.P.Zinchenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

<sup>3</sup>M.V.Lomonosov Moscow State University. 125009, Russian Federation, Moscow, ul. Mokhovaia, d. 11, str. 9

✉ostroumova.olga@mail.ru

**For citation:** Ostroumova O.D., Pervichko E.I., Zinchenko Yu.P. ??? Systemic Hypertension. 2016; 13 (3):

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения остаются одной из основных проблем современной кардиологии. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к повышению частоты АГ у лиц молодого и среднего возраста, особенно у мужчин [1, 2]. Это связывают с широким распространением стресса в жизни современного общества и подверженностью ему наиболее активной трудоспособной части населения. В крупных городах повышенные нервно-психические нагрузки становятся повседневными для большей части трудоспособного населения, особенно в рабочий период времени, когда воздействие психоэмоционального напряжения наиболее выражено и может достигать уровня стресса. По данным S.Manuck [3] чрезмерное повышение артериального давления (АД) в ответ на стресс развивается у 25% лиц. В связи с этим возникла потребность в выделении и изучении так называемой стресс-индуцированной АГ.

Стресс-индуцированная АГ характеризуется повышением АД под воздействием психоэмоциональных факторов на фоне нормального или стабильно повышенного его уровня [4]. Клиническими проявлениями такой формы гипертензии являются «гипертензия на рабочем месте» (masked workplace hypertension) и «гипертензия белого халата» (white coat hypertension) [4, 5]. Частота стресс-индуцированной АГ среди всех пациентов с эссенциальной АГ может составлять 20% и более в форме «гипертензии белого халата» [6,7] и около 20% в форме «гипертензии на рабочем месте» [4]. Ряд авторов определяют «АГ на рабо-

чем месте» (АГ<sub>рм</sub>) как АГ, развивающуюся при воздействии «рабочей нагрузки». При этом уровень АД, зарегистрированный в рабочее время, превышает его уровень в часы отдыха или имеется разница между среднесуточными показателями в рабочий и выходной день [4]. В английском языке используется термин «job strain» (рабочая нагрузка), который означает сочетание высоких требований, предъявляемых к работнику, и ограничение его свободы в принятии решений [4, 8].

Для диагностики АГ<sub>рм</sub> необходимо применять метод суточного мониторирования АД (СМАД) [4]. Диагностическими критериями АГ<sub>рм</sub> являются повышение среднесуточного систолического АД (САД) >135 и/или диастолического АД (ДАД) >85 мм рт. ст. и различия между среднесуточными показателями САД и/или ДАД, полученными в рабочие и выходные дни, соответственно на 6 мм рт. ст. и более и/или 3 мм рт. ст. и более. При невозможности измерения АД в выходной день сравниваются показатели АД, полученные при дневном мониторировании в рабочие и свободное время. В таких случаях разница в значениях САД должна составлять не менее 8 мм рт. ст., а ДАД – не менее 5 мм рт. ст. [4].

АГ<sub>рм</sub> является отнюдь не безопасным феноменом. В ряде работ было показано, что ее наличие повышает риск развития поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений и смертности [9–12]. Так, P.Schnall и соавт. [9] изучали связь между напряженной работой, АД в рабочий период времени и индексом массы миокарда левого желудочка. По мнению авторов, у мужчин в воз-

расте 30–40 лет стресс на работе ассоциируется с повышением уровня амбулаторного АД на рабочем месте и увеличением индекса массы миокарда левого желудочка в среднем на 10,8 г/м<sup>2</sup>. Финские исследователи [10], обследовав 600 мужчин, установили, что лица с обусловленными стрессом подъемами АД, имевшие высокие профессиональные нагрузки, отличались наиболее выраженной тенденцией к развитию атеросклеротических изменений сонных артерий.

В проспективном исследовании Whitehall II [11] на примере 10 308 управленческих работников было показано, что ограниченная свобода в принятии решений в рамках профессиональной деятельности сопровождается повышенным риском развития ишемической болезни сердца как у мужчин, так и у женщин. При этом установлено значимо большее повышение частоты случаев впервые диагностированной ишемической болезни сердца именно у тех людей, которые располагали лишь незначительными возможностями принятия решений в своей профессиональной деятельности (служащие среднего и нижнего звена). В ходе 12-летнего проспективного исследования M.Julius и соавт. [12] доказали, что подавляемая склонность к раздражению у больных АГ приводит к статистически достоверному повышению смертности.

Выделяют ряд факторов, которые приводят к избирательному повышению АД в рабочее время [13]. Так, например, курение способствует повышению АД в активное время суток и возникновению скрытой АГ (в медицинских учреждениях пациенты, как правило, не курят) [13]. Употребление алкоголя связано с подъемом АД в дневное время, в рабочий период, а также в утренние часы [13]. Большая физическая нагрузка (тяжелый труд или чрезмерные занятия некоторыми видами спорта) обуславливает более высокое АД. Наконец, высокая роль повышенных нервно-психических нагрузок в рабочий период времени, когда воздействие эмоционального напряжения наиболее выражено и может достигать уровня стресса и приводить к развитию АГ [4, 13].

Четкая взаимосвязь между наличием эмоционального стресса на работе и повышением уровня АД выявлена в ряде исследований [7, 14–21]. Так, в проспективном исследовании изучали воздействие психологического стресса во время работы на уровень АД в когорте служащих, так называемых «белых воротничков» (n=8395) [14]. Период наблюдения составил 7,5 года. Отмечено статистически значимое приращение САД на 1,8 мм рт. ст. (95% доверительный интервал 0,1–3,5) среди мужчин, испытывающих на работе стресс, по сравнению с работниками, не подверженным эмоциональным воздействиям (1,5 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал 0,2–2,8). Среди большинства женщин данный эффект был менее выражен. Кроме того, степень увеличения АД как у женщин, так и у мужчин была более выражена при низком уровне социальной поддержки на работе [14].

P.Schnall и соавт. [15] сообщили о значительном влиянии совокупного профессионального стресса на повышение амбулаторного АД в течение 3 лет среди 195 мужчин. Амбулаторное САД у мужчин, подверженных воздействию стресса, было на 8 мм рт. ст. выше по сравнению с другими работниками. Сходные данные опубликованы и в другом исследовании: у людей, занятых высокострессовой работой, через 3 года АД повышалось на 11/7 мм рт. ст. по сравнению с группой лиц с низкострессовой деятельностью [7].

Японское исследование государственных должностных лиц, средний возраст 41,4±10,7 года, показало, что среди них 23% имеют повышенное АД в рабочий период (>140/90 мм рт. ст.) [16]. X.Trudel и соавт. [17, 18] выявили скрытую АГ у 15% из 2357 обследованных служащих общественных организаций. В рамках регулярных профилактических обследований сотрудников фирмы «Фольксваген» J.Stork и соавт. [19] провели однократные измерения и длительное мониторирование АД у 158 работников.

Доля АГ, выявленная только по данным СМАД в рабочий день, несмотря на нормальные значения АД, полученные при однократных измерениях, оказалась неожиданно большой (19%). При дальнейшем анализе полученных данных удалось показать, что в этой группе было много работников, испытывающих особенно тяжелую психоэмоциональную нагрузку на рабочем месте. Исследование P.Landsbergis и соавт. [20] среди медиков – сотрудников стационаров и лиц, оказывающих помощь больным на дому, выявило 24% мужчин и 17,6% женщин с повышенным АД по данным СМАД в рабочий день.

K.Kollmann и соавт. [21] у 32 больным с установленным диагнозом эссенциальной АГ дважды провели СМАД – в один из рабочих и в один из выходных дней. При этом авторы оценили психические и профессиональные нагрузки обследуемых, связанные с работой, отнеся их к одной из следующих степеней: незначительная, средняя и высокая. Было установлено, что у больных с высокой психоэмоциональной нагрузкой уровень АД (как САД, так и ДАД) в рабочий день достоверно выше, чем в выходной. Представляет интерес тот факт, что это касается не только среднесуточного уровня АД, но также среднесуточного и среднесуточного. У больных со средним уровнем психоэмоциональной нагрузки средние значения САД в дневное рабочее время были выше, чем в те же часы выходного дня, однако эти различия не были статистически достоверными. Остальные показатели СМАД были сопоставимыми в рабочий и выходной день. Наконец, у больных с незначительной психоэмоциональной нагрузкой подъема АД во время работы не наблюдалось.

В целом у работников, чей труд сопряжен с эмоциональным стрессом, АГ регистрируется в 3 раза чаще [4]. У людей, занятых высокострессовой работой, через 3 года АД повышалось на 11/7 мм рт. ст. по сравнению с группой с низкострессовой деятельностью [6].

Факторы, ассоциированные с АГрм, многообразны. Это зависит не только от профессии и условий труда (в том числе уровня эмоционального стресса на рабочем месте), но и от индивидуальных характеристик работающих лиц (возраст, пол, статус курения, количество употребляемого алкоголя, наличие ожирения, АГ в семейном анамнезе) и, конечно, от их эмоционально-личностных особенностей [16–18, 20, 23–27].

Так, в цитируемом выше японском исследовании [16] наличие повышенного АД в рабочий период ассоциировалось с более старшим возрастом (48,5±10,0 года), большим индексом массы тела – ИМТ (23,4±2,7 кг/м<sup>2</sup> против 21,6±3,2 кг/м<sup>2</sup>), семейным анамнезом АГ и высоким нормальным клиническим АД. X.Trudel и соавт. обнаружили взаимосвязь с полом, возрастом, наличием эмоциональных нагрузок, ИМТ и приемом алкоголя [17, 18]. При этом у мужчин данной выборки (служащие общественных организаций) скрытая АГрм была взаимосвязана с возрастом, ИМТ и высоким психологическим напряжением на работе, а у женщин ассоциировалась с ИМТ и приемом алкоголя.

Выявляемые в ряде исследований различия в частоте ассоциированных с АГрм факторов зависят от пола работающего. По-видимому, эти различия неслучайны: известно, что среди здоровых лиц к гиперреактивности мужчины склонны больше, чем женщины [4]. В ситуациях, сопровождающихся активацией β-адренергических систем, у мужчин отмечаются более выраженный подъем АД и более значительная вазодилатация, а в ситуациях, сопряженных с α-адренергической активацией, – более выраженная вазоконстрикция. После прекращения нагрузки у мужчин наблюдается замедленный возврат АД к исходному уровню. Описанные различия усиливаются, если женщины находятся в фазе менструального цикла, которая сопровождается повышением уровня эстрогенов. Данный факт позволяет обсуждать специфический стресс-протективный эффект эстрогенов [22].

По данным R.Karasek [23], максимальному риску развития АГрм подвержены лица, к которым предъявляются

высокие требования на работе без права принятия решения. К данной категории относятся рабочие, обслуживающие конвейер, официанты, медицинские сестры. В группу высокого риска входят работники, находящиеся в середине иерархической лестницы на службе, испытывающие давление со стороны начальства и со стороны подчиненных. К ним относятся мастера на производстве, управляющие среднего звена [4].

В исследовании P.Landsbergis и соавт. [20] скрытая АГ у работников медицинских учреждений была ассоциирована с работой в вечерние и ночные часы, сменным графиком работы, а также комбинацией напряжения во время работы с дисбалансом между прилагаемыми усилиями и вознаграждением за труд, при этом не было обнаружено взаимосвязи скрытой АГ с общим количеством часов работы в неделю.

E.Cotington и соавт. [24] выявили связь между частотой случаев повышения АД и неуверенностью сохранения рабочего места. Авторы обследовали 236 работников наемного труда мужского пола в возрасте от 40 до 65 лет. Относительный риск АГ (ДАД > 90 мм рт. ст.) у промышленных рабочих с подавляемой склонностью к раздражению и с неуверенностью в сохранении рабочего места был в 5 раз выше, чем у рабочих, которые, несмотря на имеющуюся склонность к раздражению, были уверены в сохранении рабочего места. J.Stork и соавт. [19] при анализе полученных данных показали, что в группе больных с повышением АД на рабочем месте было много работников, испытывающих особенно тяжелую психоэмоциональную нагрузку на рабочем месте.

Кроме того, желание перейти из низкого социально-экономического слоя в более высокий также может являться причиной хронического стресса и приводить к развитию эссенциальной АГ. Так, исследования, проведенные W.Dressler [25], показали, что риск развития АГ в группе лиц с сильной эмоциональной нагрузкой, оказываемой стремлением к продвижению, был в 3–5 раз выше, чем в группе лиц, чьи представления о жизни находились в большом согласии с их нынешней социальной средой.

«Стресс-индуцированной АГ страдают прежде всего те люди, к которым предъявляют высокие требования на работе, не давая им достаточных прав на принятие решений», – пояснил J.Schrader [26]. В качестве примера он назвал в первую очередь рабочих, работающих на конвейере, официантов, медицинских сестер и санитаров. К сильно угрожаемой категории лиц относятся также работники, занимающие должности в середине служебной иерархии, для которых характерно «давление с обеих сторон», (например, мастера на производстве). У 2/3 мастеров со стресс-индуцированной АГ отмечалось повышение ДАД во время работы более чем на 5 мм рт. ст. «В клинике – это прежде всего старшие врачи, испытывающие давление с обеих сторон», – заметил J.Schrader [26].

Неблагоприятные внешние факторы, оказывающие стрессорное влияние на рабочем месте, действуют совместно с такими нежелательными внутренними факторами, как депрессия, гнев, тревога, и другими эмоционально-личностными особенностями [4, 27]. В работах, проведенных в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, были выделены некоторые психологические особенности пациентов с повышением амбулаторного АД на фоне антигипертензивной терапии [28]. Такие больные характеризуются высоким уровнем агрессивности, враждебности в сочетании с психоэмоциональной дезадаптацией, высоким уровнем отрицательных эмоций вне клиники.

Отрицательная роль внешних и внутренних факторов может усугубляться при характерном для высокострессового образа жизни изменении пищевого поведения, курении, злоупотреблении алкоголем [4, 27].

Следовательно, в патогенезе развития АГГрм наряду с социально-демографическими факторами, условиями ра-

боты на конкретном производстве (профессия, должность, уровень «рабочей нагрузки» и т.п.), наличием определенных внешних факторов (например, вредные привычки) центральное место занимают эмоционально-личностные особенности пациентов.

Необходимость ранней диагностики и лечения, а также профилактики стресс-индуцированной гипертонии определяет возрождение интереса к психологическим моделям психосоматического синдромогенеза. В последние годы все более убедительные доказательства получает положение о значимости психологических факторов в патогенезе АГ: прежде всего подчеркивается патогенная роль эмоций и, как правило, указывается на неспособность пациентов к их регуляции [29, 30]. Это аргументирует актуальность методологически обоснованного изучения эмоционально-личностных особенностей больных АГГрм, прежде всего регуляции эмоций. Одновременно необходимо отметить высокую актуальность проблемы регуляции эмоций на современном этапе развития научного знания, что обусловлено возрастанием стрессогенности современного общества, неуклонным ростом психосоматических, депрессивных и тревожных расстройств [31]. При этом повышается значимость расширения представлений о содержательных составляющих эмоциональности человека, в особенности – о психологических детерминантах и механизмах, обеспечивающих возможность эффективной регуляции эмоций для оптимизации адаптационных процессов. Исходя из изложенного, необходимо проведение комплексного углубленного психологического обследования пациентов с АГГрм для оценки их эмоционально-личностных особенностей.

Нами было выполнено исследование, в котором приняли участие 170 работающих нелеченных больных с гипертонической болезнью II стадии, I–2-й степени в возрасте 32–52 лет. В их числе 85 пациентов с наличием АГГрм (средний возраст 44,7±4,3 года) – 1-я группа и 85 больных без АГГрм (средний возраст 47,4±4,5 года) – 2-я группа. Наличие АГГрм устанавливалось до включения в исследование на основании СМАД в рабочий и выходной дни. АГГрм диагностировали, если среднесуточное САД было выше 135 мм рт. ст. и/или среднесуточное ДАД > 85 мм рт. ст., средние значения САД в рабочий день превышали средние значения в выходной день на 6 мм рт. ст. и более и средние значения ДАД в рабочий день превышали средние значения ДАД в выходной день на 3 мм рт. ст. и более [4]. Длительность АГ у больных в среднем составила 7,2±2,6 года и была сопоставима в обеих группах. В качестве контрольной группы выступили 82 здоровых человека (средний возраст 44,9±3,1 года). Для изучения эмоционально-личностных особенностей было проведено комплексное психологическое исследование.

На первом этапе был использован модифицированный нами вариант теста Розенцвейга [32–35]. Участникам предлагали набор из 24 карт, из них 16 – это так называемые ситуации препятствия, а 8 – ситуации обвинения (считаются более эмоционально насыщенными). Испытуемые должны были выбрать из предложенного набора те ситуации, которые являются для них наиболее травмирующим. Также им предоставляли специальный набор так называемых эмоциональных дескрипторов (набор слов, используемых для описания эмоциональных явлений, – гнев, страх, удивление, радость и т.д.) и предлагали для каждой из выбранных ситуаций отобрать те дескрипторы, которые наиболее точно описывают возникшие у них в этой ситуации эмоциональные переживания. Наконец, участники исследования должны были ответить на три вопроса:

A – «Что бы вы ответили в данной ситуации?»;

B – «Что бы вы при этом подумали?»;

C – «Что надо было бы ответить, чтобы уменьшить травматическое значение ситуации?».

При выполнении методики регистрировались следующие показатели:

1. Количество ситуаций, отнесенных участниками к разряду травмирующих.

2. Количество и модальные характеристики (радость, гнев, презрение, удивление и т.д.) выбранных эмоциональных дескрипторов.

3. Частота использования различных стратегий регуляции эмоций в условиях инструкций А, В и С.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные АГрм отличаются от здоровых лиц достоверно большим ( $p < 0,05$ ) количеством выбранных эмоционально значимых ситуаций ( $9,7 \pm 1,2$  и  $7,8 \pm 1,1$  соответственно). Кроме того, пациенты с АГрм выбирали большее ( $p < 0,05$ ) количество дескрипторов для описания возникших переживаний ( $11,0 \pm 2,2$ ), что отличало их не только от здоровых лиц ( $7,0 \pm 1,6$ ), но и от больных без АГрм ( $8,2 \pm 1,5$ ). При этом больные АГрм достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем здоровые лица и пациенты без АГрм, выбирали эмоциональные дескрипторы из категории «гнев», «страх» и «презрение», т.е. негативные стенические эмоции (см. рисунок).

Следовательно, анализ данных позволяет сделать вывод о наличии у больных АГрм выраженной эмоциональности, причем в структуре их переживаний преобладают негативные стенические эмоции.

Одновременно для больных АГрм характерно подавление эмоций, возникающих в эмоционально значимых ситуациях. Этот вывод сделан на основании обнаружения значимых расхождений в ответах пациентов с АГрм в условиях инструкций А – «Что бы вы ответили в данной ситуации?» и В – «Что бы вы при этом подумали?» в модифицированном нами варианте методики Розенцвейга [32–35]. При переходе от инструкции А к инструкции В в группе больных АГрм происходит достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение частоты использования ED-реакций (реакции «с фиксацией на самозащите», когда в ответах человека наибольшую роль играет защита собственного «Я» – с 33,0 до 44,3%) и E-реакций (экстрапунитивные реакции, характеризующиеся проявлением агрессии, направленной вовне, – на различные обстоятельства, предметы или социальное окружение – с 45,5 до 69,6%). Больше количество таких ответов на вопрос В («Что бы вы подумали?») свидетельствует о том, что у больных АГрм в общей структуре реакций на самом деле имеет место большее количество негативных переживаний как внешнеобвиняющего, так и самообвиняющего типов, но они стараются их не выражать вербально-открыто (с помощью слов) другому лицу (ответы на вопрос А – «Что бы вы ответили в данной ситуации?») [35–37].

При этом в группе пациентов с АГрм при смене инструкции происходит достоверное снижение частоты использования наиболее конструктивных с точки зрения практического разрешения проблемы и наиболее «эмоциональ-

но нейтральных» ответов: многократно уменьшается частота импунитивных реакций (М), при которых эмоционально неприятная ситуация описывается как незначительная, в которой никто не признается виновным, и/или считается, что ответ отражает примирительную позицию испытуемого (с 36,1% до 8,98%;  $p < 0,001$ ), а также реакций с фиксацией на удовлетворении потребности (NP), в которых наиболее значимым для человека являются удовлетворение потребности, преодоление препятствия и/или ответ отражает тенденцию к разрешению проблемы, представленной в ситуации (с 25,6 до 11,8%;  $p < 0,001$ ). По этим параметрам группа больных АГрм отличается от группы здоровых лиц. В контрольной группе так же, как и в группе больных АГрм, выявлено повышение частоты использования экстрапунитивных реакций (E), однако этот природный является гораздо менее выраженным: с 38,0 до 45,3% ( $p < 0,05$ ). В частоте использования реакции «с фиксацией на самозащите» (ED) здоровыми лицами изменения минимальные (с 35,8 до 38,6%;  $p > 0,05$ ).

Наличие достоверной динамики ответов описанных типов при смене инструкции позволяет сделать обоснованный вывод, что пациенты с АГрм, в отличие от здоровых лиц, достоверно более часто подавляют свои негативные переживания.

Самым главным результатом первого этапа была оценка стратегий регуляции эмоций при разрешении эмоционально значимых ситуаций. В исследовании последних лет сформировалось представление о регуляции эмоций как о совокупности осознаваемых и неосознаваемых психических процессов, усиливающих, ослабляющих, модифицирующих, перенаправляющих либо удерживающих на одном уровне качество и интенсивность эмоциональных реакций и эмоциональных состояний человека для того, чтобы позволить ему функционировать адаптивно в эмоционально значимых ситуациях [31, 38, 39]. Выделяют несколько стратегий регуляции эмоций, которые различаются по эффективности [36, 37].

Пациенты с АГрм при спонтанном отреагировании (ответы на вопрос А – «Что бы вы ответили в данной ситуации?») отличаются от здоровых лиц достоверно ( $p < 0,05$ ) более частым использованием недифференцируемых когнитивных изменений (19,8 и 11,6% соответственно), а также таких стратегий регуляции эмоций, как руминация и катастрофизация (19 и 11,8% соответственно) и подавление экспрессии эмоций (38,3 и 20,3% соответственно). При этом эти больные достоверно более редко, по сравнению со здоровыми лицами, используются такие стратегии, как последовательная актуализация новых смыслов (25,7 и 31,7% соответственно) и стратегия субъект-субъектных интерактивных трансформаций (12,6 и 25,2% соответственно). При сравнении пациентов





# Леркамен®

Лерканидипин

Первый лерканидипин,  
зарегистрированный в России\*



Лерканидипин -  
эффективное снижение АД  
и хорошая переносимость<sup>1,2,3</sup>

\*Даты госрегистрации: Леркамен 10 от 07.09.2009 и Леркамен 20 от 01.09.2008 (<http://grls.rosminzdrav.ru/>)



Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕРКАМЕН®. МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжёвывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надёжной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Более подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

RU\_Lerc\_6\_2016\_Print Одобрено 09.2016



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва,  
Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,  
<http://www.berlin-chemie.ru>.

По лицензии Recordati

1. Barrios V et al., Blood pressure. 2002; 11: 95-100.
2. Barrios V. et al., Int J Clin Pract. 2006; 60(11):1364-1370.
3. Barrios V. et al., The British Journal of Cardiol. 2006; 13:434-44.

с наличием и отсутствием АГрм обнаружено, что больные АГрм достоверно чаще используют стратегию подавления экспрессии эмоций (38,3 и 28,1% соответственно).

Руминации и катастрофизация – обращение к мыслям, преувеличивающим негативные аспекты произошедшего, с неспособностью «отключиться» от них, характерна склонность драматизировать ситуацию. Данная стратегия является малоэффективной [36, 37]. Последовательная актуализация новых личностных смыслов (высокоэффективная стратегия регуляции эмоций) – попытка «наполнить» ситуацию новым положительным смыслом. Например: «Может, мне и не надо было успеть на этот поезд? Будет повод зайти к другу в гости, мы так давно не виделись. Так что все к лучшему». Подавление экспрессии эмоций: человек контролирует внешние проявления эмоций (например, следит не только за содержанием того, что говорит, но и за своей мимикой, тембром голоса) [36, 37]. Характерно наличие выраженного расхождения в ответах в условиях инструкций А и В (ответил и подумал). В большинстве случаев эта стратегия малоэффективна: нивелируется только экспрессивный компонент эмоции, а переживание эмоции сохраняется, что патогенно для здоровья.

Стратегия субъект-субъектных интерактивных трансформаций является высокоэффективной. При использовании этой стратегии достигается максимальный эффект как в отношении снятия социального напряжения ситуации, так и с точки зрения оптимизации человеком своего эмоционального состояния. Ее использование исходно нацелено на вызов у партнера по общению позитивной эмоциональной реакции. Может выражаться в виде юмора и шуток, а также в переключении внимания партнера по общению к скрытым элементам ситуации: «Слава богу, девушка не пострадала» (о ситуации из стимульного материала теста Розенцвейга, когда была разбита ваза) [36, 37]. Отдельно следует упомянуть феномен, который нельзя отнести к собственно стратегиям регуляции эмоций: это так называемые недифференцируемые когнитивные изменения. К данной группе были отнесены отказы от ответа и случаи, когда в условиях инструкций всех типов (А, В, С) фактически повторяется один и тот же ответ, как правило, нейтрального содержания: «Извините, виноват» и т.п. [36, 37].

Следовательно, наше исследование позволило выявить, что пациентов с АГрм в эмоционально значимых ситуациях отличает достоверно более частое, по сравнению со здоровыми лицами, использование практически всех малоэффективных стратегий регуляции эмоций (недифференцируемые когнитивные изменения, руминации и катастрофизация, подавление экспрессии эмоций) и, напротив, более редкое использование высокоэффективных (актуализация новых смыслов, субъект-субъектные интерактивные трансформации). В отличие от больных без АГрм, пациенты с наличием АГрм достоверно чаще используют малоэффективную стратегию подавления экспрессии эмоций.

В контексте полученных результатов возникает вопрос о психологических факторах и механизмах, наличие которых обуславливают столь выраженные различия между больными АГрм и здоровыми лицами в используемых стратегиях регуляции эмоций. В контексте поиска ответа на обозначенный вопрос правомочно обращение к изучению такой личностной черты, как перфекционизм. Под перфекционизмом понимается стремление личности предъявлять к себе чрезмерно высокие требования и следовать чрезмерно высоким стандартам [40–42]. В настоящее время многие ученые убеждены в том, что чрезмерное стремление к совершенству снижает продуктивность и сопряжено с высоким риском как психических, так и психосоматических расстройств [43–47]. Наличие черт перфекционизма в личностной структуре взаимосвязано с высокой частотой и длительностью стрессогенных ситуаций повседневной

жизни и неадаптивными способами совладания со стрессом [43, 48]. Показано, что лица с высоким уровнем перфекционизма с целью компенсации тягостных переживаний неудачи и несостоятельности часто практикуют две дисфункциональные стратегии поведения в стрессовых ситуациях: избегающее поведение (например, в форме прокрастинации – откладывания значимых дел) или, наоборот, сверхмобилизацию с риском выгорания [49, 50]. Таким образом, довольно часто перфекционизм расценивается как прогностически неблагоприятный личностный фактор.

Несмотря на многолетнюю историю изучения феномена перфекционизма, по-прежнему далеким от своего решения остается главный вопрос: каким образом высокие требования к себе и другим становятся патогенными и трансформируются в саморазрушительную погоню за невозможным [51]? В поиске ответа на этот вопрос может помочь анализ структуры перфекционизма. В настоящее время практически все исследователи разделяют мнение о том, что перфекционизм имеет многомерную структуру [41, 42, 44, 46, 47, 51, 52]. В модели перфекционизма P.Hewitt и G.Flett, получившей широкое распространение, выделяются «Я-адресованный», «адресованный другим» и «социально предписанный» перфекционизм [41, 42].

Перфекционизм, ориентированный на себя, подразумевает наличие высоких личных стандартов, внутреннюю мотивацию самосовершенствования, склонность сосредотачиваться на цели, тенденцию ставить перед собой труднодостижимые цели и готовность прикладывать усилия ради их достижения. Также он предполагает развитие самодисциплины, самоконтроль, склонность к рефлексии. Выраженность этой составляющей перфекционизма предполагает самокритичность, которая при чрезмерной выраженности может переходить в склонность к чрезмерному самоисследованию и самообвинению, делающую невозможным принятие собственных изъянов, недостатков и неудач. Следующая составляющая – перфекционизм, ориентированный на других, – предполагает наличие чрезвычайно высоких стандартов, установленных человеком для других, требовательность по отношению к окружающим, нетерпимость, нежелание прощать ошибки, несовершенства. И, наконец, социально предписанный перфекционизм – это убежденность человека в том, что другие люди имеют относительно него чрезвычайно высокие ожидания, которым очень трудно, если вообще возможно, соответствовать, но он должен соответствовать стандартам, устанавливаемым для него окружающим, чтобы заслужить одобрение и приятие, избежать негативной оценки [41, 42].

Для оценки перфекционизма в нашем исследовании использована русскоязычная версия Многомерной шкалы перфекционизма (Multidimensional perfectionism scale – MPS) – личностной диагностической шкалы, разработанной P.Hewitt и G.Flett для измерения уровня перфекционизма и определения характера соотношения его составляющих [41, 53].

Анализ полученных данных показал, что больные АГрм достоверно ( $p < 0,05$ ) отличаются от здоровых лиц и пациентов без АГрм более высокими значениями суммарного балла перфекционизма и социально предписанного перфекционизма (см. таблицу).

В структурах перфекционизма у испытуемых всех групп лидируют проявления фактора «социально предписанный перфекционизм». При этом группа больных АГрм отличается от испытуемых двух других групп наибольшей диспропорциональностью структуры перфекционизма: средние значения по шкале «социально предписанный перфекционизм» значимо ( $p < 0,05$ ) превышают значения по двум другим шкалам. Для испытуемых двух других групп такая особенность не свойственна (см. таблицу).

Анализ полученных данных дает нам основания утверждать, что больные АГ обеих групп (и группа больных

## Средние значения шкал опросника MPS у обследованных лиц (баллы, Me±SD)

Шкалы опросника MPS	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=85)	Контрольная группа (n=82)
Социально предписанный перфекционизм	76,6±3,96*#	67,2±4,22	60,7±8,99
Перфекционизм, ориентированный на других	62,1±4,27	59,8±3,25	57,1±6,27
Перфекционизм, ориентированный на себя	61,5±3,63	63,6±5,11*	57,0±7,22
Суммарный балл	200,2±7,26*#	190,6±9,11*	174,8±12,63

АГрм в особенности) характеризуются наличием убежденности, что со стороны социального окружения к ним предъявляются завышенные требования, которым очень трудно соответствовать. В этом случае человек может повергать себя в ситуации с необходимостью постановки перед собой сложно достижимых целей (в том числе профессиональных) для доказательства своей значимости как в собственных глазах, так и в глазах других людей, поскольку это необходимо, с его точки зрения, чтобы заслужить одобрение и приятие и избежать негативной оценки [42, 47, 51, 52].

Наличие описанных внутриличностных конфликтов может явиться важным фактором, обуславливающим возникновение большого количества негативных эмоций и состояния эмоциональной напряженности в эмоционально значимых ситуациях, которые практически всегда воспринимаются и интерпретируются перфекционистами как ситуации «вызова» и проверки их способностей и возможностей. Действием всех перечисленных факторов может быть обусловлен преимущественный выбор пациентами с АГрм таких стратегий регуляции

эмоций, как руминации и катастрофизация, а также подавление экспрессии эмоций.

Следовательно, больные АГрм отличаются от здоровых лиц более высокой степенью выраженности личностной черты «перфекционизм». При этом общая конфигурация «профиля перфекционизма» больных АГрм отличается от такового у здоровых лиц: в структуре перфекционизма больных АГрм значимо преобладает фактор «восприятие других людей как делегирующих высокие требования» (при постоянном сравнении себя с другими), в то время как у здоровых лиц частота представленности всех трех факторов перфекционизма является сопоставимой.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии у больных АГрм ряда эмоционально-личностных особенностей, которые аргументируют обоснованность дифференцированной тактики ведения таких пациентов – необходимость в консультации психолога с дальнейшей формулировкой рекомендаций по оказанию психологической помощи. Это позволит улучшить контроль АД у данной группы больных и, следовательно, обеспечить снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

## Литература/References

- World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Geneva, World Health Organization, 2016.
- Michalos AC (Ed). Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. Springer Netherlands, 2014.
- Manuck SB. Cardiovascular reactivity in cardiovascular disease: "Once more unto the breach". *Int J Behav Med* 1994; 1: 4–31.
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2002; 1: 4–15. / Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. Evoliutsiia predstavlenii o stress-indutsirovannoi arterial'noi gipertonii i primeneniie antagonistov retseptorov angiotenzina II. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2002; 1: 4–15. [in Russian]
- Kawabe H, Saito I, Saruta T. Status of home blood pressure measured in morning and evening: evaluation in normotensives and hypertensives in Japanese urban population. *Hypertens Res* 2005; 28: 491–8.
- Pickering TG. Psychosocial stress and blood pressure. In *Hypertension Primer*. AHA 2000.
- Schwartz JE, Pickering TG, Landsbergis PA. Work-related stress and blood pressure: current theoretical models and considerations from a behavioral medicine perspective. *J Occup Health Psychol* 1996; 1: 287–310.
- Pickering TG, Devereux RB, James GD et al. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. *J Hypertens Suppl* 1996; 14: S179–S186.
- Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE et al. The relationship between 'job strain,' workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. *JAMA* 1990; 263: 1929–35.
- Everson SA, Lynch JW, Chesney MA et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. *BMJ* 1997; 314: 553–8.
- Bosma H, Marmot MG, Hemingway H et al. Low job control and risk of coronary heart disease in Whitehall 11 study. *BMJ* 1997; 314: 558–65.
- Julius M, Harburg E, Cottingham EM, Johnson EH. Anger-coping types, blood pressure, and all-cause mortality: a follow-up in Tecumseh, Michigan (1971–1983). *Am J Epidemiologie* 1986; 124: 220–33.
- Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res* 2007; 30: 479–88.
- Guimont C, Brisson C, Dagenais GR et al. Effects of job strain on blood pressure: a prospective study of male and female white-collar workers. *Am J Public Health* 2006; 96: 1436–43.
- Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA et al. A longitudinal study of job strain and ambulatory blood pressure: results from a three-year follow-up. *Psychosom Med* 1998; 60: 697–706.
- Harada K, Karube Y, Saruhara H et al. Workplace hypertension is associated with obesity and family history of hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29 (12): 969–76.
- Trudel X, Brisson C, Larocque B, Milot A. Masked hypertension: different blood pressure measurement methodology and risk factors in a working population. *J Hypertens* 2009; 27 (8): 1560–7.
- Trudel X, Brisson C, Milot A. Job strain and masked hypertension. *Psychosom Med* 2010; 72 (8): 786–93.
- Stork J, Schrader J, Labrot B et al. Arbeitsassoziiierter Blutdruckanstieg und Hypertonieprävalenz – eine Querschnittuntersuchung. *Zbl Arbeitsmed* 1992; 42 (Nr. 11): 468–72.
- Landsbergis PA, Travis A, Schnall PL. High Blood Press. *Cardiovasc Prev* 2013; 20 (2): 69–76.
- Kollmann K, Lüders S, Eckardt R et al. Blutdruckverhalten von Patienten mit Hypertonie bei der Arbeit im Vergleich zur Freizeit. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1996; 8: 352–4.
- Light KC. Environmental and psychosocial stress in hypertension onset and progression. In: *Hypertension*. S.Oparil, M.Weber. 2000.
- Karasek RA. Job decision latitude, and mental strain: Implications for jobs redesign. *Admin Sci Q* 1979; 24: 285–307.
- Cottingham EM, Matthews KA, Talbot D et al. Occupational stress, suppressed anger, and hypertension. *Psychosom Med* 1986; 48: 249–60.
- Dressler WW. Education, lifestyle and arterial blood pressure. *Psychosom Med* 1990; 24: 515–23.
- Schrader J, Lüders S. Unerwünscht. Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen von AT1-rezeptorantagonisten. In: P.Dominiak, T.Unger. *Angiotensin II AT1-rezeptor Antagonisten*. Steinkopf Verlag Darmstadt 1997.
- Pickering TG. Mental stress as a casual factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 249–54.
- Горбунов В.М., Смирнова М.И. Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и «гипертония белого халата». *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 3: 76–82. / Gorbunov V.M., Smirnova M.I. Sovremennye problemy otsenki effektivnosti antigipertenzivnoi terapii: skrytaia neeffektivnost' lecheniia i «gipertonii belogo khalata». *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2009; 3: 76–82. [in Russian]
- Mann SJ. Psychosomatic Research in Hypertension: The Lack of Impact of Decades of Research and New Directions to Consider. *J Clin Hypertens* 2012; 14 (10): 657–64.
- Wise TN. Psychosomatics: Past, present and future. *Psychother Psychosomat* 2014; 83 (2): 65–9.
- Gross JJ. Emotion Regulation: Current Status and Future Prospects. *Psychol Inquiry* 2015; 26: 1–26.

32. Rosenzweig S. The picture-association method and its application in a study of reactions to frustration. *J Personality* 1945; 14 (4): 3–23.
33. Тарабрина Н.В. Экспериментально-психологическая методика изучения фрустрационных реакций. Методические рекомендации. Л.: Изд-во Психоневрологического института им. В.М.Бехтерева, 1984. / Tarabrina N.V. Eksperimental'no-psikhologicheskaja metodika izucheniia frustratsionnykh reaktsii. Metodicheskie rekomendatsii. L.: Izd-vo Psikhonevrologicheskogo instituta im. V.M.Bekhtereva, 1984. [in Russian]
34. Первичко Е.И. Роль психологических факторов в возникновении минимальной морфофункциональной патологии сердца. Материалы Первой Всероссийской конференции «Психология сегодня». Ежегодник за 1996 г. М.: РПО, 1996; с. 16–7. / Pervichko E.I. Rol' psikhologicheskikh faktorov v vozniknovenii minimal'noi morfofunktsional'noi patologii serdtsa. Materialy Pervoi Vserossiiskoi konferentsii «Psikhologija segodnia». Ezhegodnik za 1996 g. M.: RPO, 1996; s. 16–7. [in Russian]
35. Pervichko E, Zinchenko Y. Rosenzweig Picture-Frustration Test Modification for a Study of Emotion Regulation Strategies Among the Patients with Stress-Induced Hypertension. *Eur Psychiatry* 2016; 33: S709–S710. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.2115
36. Первичко Е.И. Стратегии регуляции эмоций: процессуальная модель Дж.Гросса и культурно-деятельностный подход. В 2 ч. Ч. 2. Культурно-деятельностный подход к проблеме стратегий и механизмов регуляции эмоций. Национальн. психол. журн. 2015; 1 (17): 39–51. / Pervichko E.I. Strategii reguliatsii emotsii: protsessual'naja model' Dzh.Grossa i kul'turno-deiatel'nostnyi podkhod. V 2 ch. Ch. 2. Kul'turno-deiatel'nostnyi podkhod k probleme strategii i mekhanizmov reguliatsii emotsii. Natsional'n. psikhol. zhurn. 2015; 1 (17): 39–51. [in Russian]
37. Зинченко Ю.П., Первичко Е.И. Клинико-психологическое исследование регуляции эмоций: культурно-деятельностный подход. *Вопр. психологии.* 2016; 3: 41–57. / Zinchenko Ju.P., Pervichko E.I. Kliniko-psikhologicheskoe issledovanie reguliatsii emotsii: kul'turno-deiatel'nostnyi podkhod. *Vopr. psikhologii.* 2016; 3: 41–57. [in Russian]
38. Koole S. The psychology of emotion regulation: An integrative review. *Cognition Emotion* 2009; 23 (1): 4–41.
39. Compas BE, Jaser SS, Dunbar JP et al. Coping and emotion regulation from childhood to early adulthood: Points of convergence and divergence. *Aust J Psychol* 2014; 66 (2): 71–81.
40. Hollender M. Perfectionism. *Comprehensive Psychiatry* 1965; 6: 94–103.
41. Hewitt P, Flett G. Dimensions of perfectionism. *Cog Ther Res* 1998; 7: 21–45.
42. Hewitt P, Flett G. Perfectionism and stress processes in psychopathology. *Perfectionism: Theory, research, and treatment.* Washington, DC: American Psychological Association, 2002; p. 255–85.
43. Flett GL, Hewitt PL (Eds.). *Perfectionism: Theory, research and treatment.* Washington, DC: American Psychological Association, 2002.
44. Гарanian Н.Г., Юдеева Т.Ю. Структура перфекционизма у пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами. *Психол. журн.* 2009; 6: 93–103. / Garanian N.G., Iudeeva T.Iu. Struktura perfektsionizma u patsientov s depressivnymi i trevozhnymi rasstroistvami. *Psikhol. zhurn.* 2009; 6: 93–103. [in Russian]
45. Accordino DB, Accordino MP, Slaney RB. An investigation of perfectionism, mental health, achievement, and achievement motivation in adolescents. *Psychol Schools* 2000; 37 (6): 535–45. DOI: 10.1002/1520-6807
46. Rice KG, Ashby JS, Gilman R. Classifying adolescent perfectionists. *Psychol Assessment* 2011; 23 (3): 563–77. DOI:10.1037/a0022482
47. Ashby JS, Noble C, Gnika PB. Multidimensional Perfectionism, Depression, and Satisfaction with Life: Differences among Perfectionists and Tests of a Stress-Mediation Model. *J Coll Counsel* 2012; 15: 130–43.
48. Hammen C. Generation of stress in the course of unipolar depression. *J Abnorm Psychol* 1991; 100 (1): 55–61.
49. Appleton PR, Hall HK, Hill AP. Relations between multidimensional perfectionism and burnout in junior-elite male athletes. *Psychol Sport Exerc* 2009; 10: 457–65. DOI: 10.1016/j.psychsport.2008.12.006
50. Tashman LS, Tenenbaum G, Eklund R. The effect of perceived stress on the relationship between perfectionism and burnout in coaches. *Anxiety, Stress, Coping* 2010; 23: 195–12. DOI: 10.1080/10615800802629922
51. Холмогорова А.Б., Гарanian Н.Г. Нарциссизм, перфекционизм и депрессия. *Московский психотерапевт. журн.* 2004; 1: 18–35. / Kholmogorova A.B., Garanian N.G. Nartsissizm, perfektsionizm i depressiia. *Moskovskii psikhoterapevt. zhurn.* 2004; 1: 18–35. [in Russian]
52. Sherry SB, Gralnick TM, Hewitt PL et al. Perfectionism and narcissism: Testing unique relationships and gender differences. *Personality Individual Differences* 2014; 61: 52–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.paid.2014.01.007>
53. Грачева И.И. Адаптация методики «Многомерная шкала перфекционизма» П.Хьюитта и Г.Флетта. *Психол. журн.* 2006; 27 (6): 73–80. / Gracheva I.I. Adaptatsiia metodiki «Mnogomernaia shkala perfektsionizma» P.Kh'iuitta i G.Fletta. *Psikhol. zhurn.* 2006; 27 (6): 73–80. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostromova.olga@mail.ru

**Первичко Елена Ивановна** – доц., канд. психол. наук, доц. каф. нейро- и патопсихологии фак-та психологии ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова. E-mail: elena\_pervichko@mail.ru

**Зинченко Юрий Петрович** – акад. РАО, д-р психол. наук, проф., декан фак-та психологии ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова, зав. каф. методологии психологии. E-mail: Zinchenko@psy.msu.ru

# Актуальные вопросы применения β-адреноблокаторов в клинической практике: все ли они одинаковы?

Д. В. Небиеридзе<sup>✉</sup>

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3

В настоящем обзоре представлен современный взгляд на возможности β-адреноблокаторов (β-АБ) в разных клинических ситуациях. Класс β-АБ представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Ряд β-АБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и в некоторых клинических ситуациях не могут быть использованы (метаболические нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких, периферический атеросклероз). Современные суперселективные β-АБ, к числу которых относится Беталок ЗОК, не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме, сахарном диабете типа 2 и хронической обструктивной болезни легких. Другой проблемой, относящейся к β-АБ, является нечастое их назначение или использование в недостаточных дозах. В связи с этим практикующему врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в разных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** β-адреноблокаторы, метаболические эффекты, частота сердечных сокращений, Беталок ЗОК.

<sup>✉</sup>DNeberidze@gnicpm.ru

**Для цитирования:** Небиеридзе Д. В. Актуальные вопросы применения β-адреноблокаторов в клинической практике: все ли они одинаковы? Системные гипертензии. 2016; 12 (3):

## Main questions of β-blockers application in clinical practice: do they all the same?

D.V.Nebieridze<sup>✉</sup>

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3

The present review shows the modern view on β-blockers in different clinical situations. Class β-blockers is a heterogeneous group in terms of clinical use. Several variants of β-blockers, especially non-selective, have negative effects and cannot be used in several clinical situations (metabolic disorders, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral arteriosclerosis). Modern superselective β-blockers, including Betaloc ZOK, does not possess the mentioned adverse effects and can be widely used in clinical practice, even in case of metabolic syndrome, type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease. Another problem associated with β-blockers is the rare application of the drug and the underdosing of the drug. In this regard, it is very necessary for the practitioner not to be afraid and to start prescribing them in the recommended therapeutic doses according to the instructions for the medical applications for drugs in different clinical situations.

**Key words:** β-blockers, metabolic effects, heart rate, Betaloc ZOK.

<sup>✉</sup>DNeberidze@gnicpm.ru

**For citation:** Nebieridze D.V. Main questions of β-blockers application in clinical practice: do they all the same? Systemic Hypertension. 2016; 12 (3):

Современную кардиологическую практику невозможно представить без β-адреноблокаторов (β-АБ). Этот класс препаратов длительное время применяется в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме антигипертензивного действия, β-АБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде. β-АБ являются одним из самых эффективных классов препаратов, замедляющих прогрессирование сердечной недостаточности и снижающих смертность. Целесообразность использования β-АБ при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) нашла отражение в соответствующих современных клинических рекомендациях [1–3]. Широкому использованию β-АБ, безусловно, способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

β-АБ наряду с диуретиками были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля артериального давления (АД), но и в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 1990-х годов метаанализе исследований было отмечено, что использование β-АБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14–16%, а инсультов – на 42% [4, 5].

Вместе с тем ряд вопросов, связанных с применением β-АБ, требует обсуждения. Во-первых, несмотря на доказанную эффективность β-АБ, во многих клинических ситуациях в реальной практике они назначаются не так часто. Даже в западных странах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, эти препараты назначаются у 58% больных, причем только 11% получают их в эффективных до-

зах [6]. Во многом это связано с опасением врачей развития побочных эффектов – брадикардии, развития бронхоспазма, отрицательных метаболических эффектов. Особенно широко в последние годы обсуждается проблема отрицательных метаболических эффектов, ограничивающих применение β-АБ, в частности при метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 (СД 2).

Еще в ранних исследованиях было показано, что β-АБ нарушают толерантность к глюкозе вследствие ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 мес лечения как неселективными, так и кардиоселективными β-АБ достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных АГ [7, 8]. Однако пропранолол, неселективный β-АБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные β-АБ, такие как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 нед атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23%, в то время как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние β-АБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени лечения.

Выраженное отрицательное влияние неселективных β-АБ на толерантность к глюкозе обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованным через β2-рецепторы [10, 11]. Селективные β-АБ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен, но при условии, что назначаются в высоких дозах, т.е. вы-

ше тех, которые рекомендованы в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

В ряде исследований показано, что  $\beta$ -АБ, в большей степени неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень триглицеридов и снижая уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [12, 13].

Опасения по поводу использования  $\beta$ -АБ при метаболических нарушениях и СД усилились после анализа крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших  $\beta$ -АБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ИАПФ и блокаторами рецепторов к ангиотензину II [14–16]. Необходимо учесть, что в этих исследованиях в качестве  $\beta$ -АБ использовался атенолол. Однако некоторые исследователи решили отрицательные метаболические эффекты атенолола распространить на весь класс  $\beta$ -АБ, чтобы исключить их из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только в целях вторичной профилактики [17]. При этом критики  $\beta$ -АБ почему-то забывают, что существуют высокоселективные  $\beta$ -АБ, которые значительно расширили возможность их использования, в том числе и у больных с метаболическими нарушениями и СД.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ неизменно отмечается, что отрицательные метаболические эффекты  $\beta$ -АБ не распространяются на современных их представителей – небиволол, карведилол, метопролол и бисопролол [1]. В частности метопролол – селективный антагонист  $\beta_1$ -адренорецепторов – широко применяется в кардиологии уже более 40 лет. Указанный  $\beta$ -АБ имеет широкую доказательную базу в плане эффективности и безопасности у различных категорий кардиологических пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

В последние годы большую популярность приобрела усовершенствованная лекарственная форма препарата с контролируемым высвобождением активного вещества – метопролола сукцината – Беталок ЗОК, которая позволяет при условии приема 1 раз в сутки добиваться постоянной в течение 24 ч концентрации метопролола в плазме крови. Это обеспечивает максимально полную степень блокады  $\beta_1$ -рецепторов, уменьшает выраженность побочных эффектов и улучшает приверженность лечению.

Беталок ЗОК является универсальным  $\beta$ -АБ, подходящим для самого широкого круга кардиологических пациентов, и имеет 7 показаний в соответствии с инструкцией по применению, включая такие показания, которых нет у других распространенных  $\beta$ -АБ: снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда, нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах, а также профилактику приступов мигрени.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ обращают внимание врачей на необходимость использования препаратов пролонгированного действия, обеспечивающих 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Преимущества таких препаратов в большей приверженности больных лечению, меньшей вариабельности АД и, как следствие, более стабильном контроле АД [1]. Такое преимущество метопролола ЗОК было продемонстрировано в двойным слепом исследовании. В данном исследовании пациенты распределялись в одну из групп лечения: в течение 8 недель они получали 1 раз утром 100 мг метопролола ЗОК или 10 мг бисопролола. По сравнению с исходными данными препараты вызывали значимое снижение АД. После 4 нед АД в покое на 24-м часу (систолическое/диастолическое) снизилось при приеме метопролола ЗОК на 35,2/18,4 мм рт. ст. и бисопролола – на 31,4/12,6 мм рт. ст. Разница была значимой (менее 0,01). После 8-недельной терапии целевые

уровни диастолического АД (90 мм рт. ст. и менее) на 24-м часу были достигнуты у 29 пациентов (97%), принимавших метопролол ЗОК, по сравнению с 17 (57%) пациентами, принимавшими бисопролол ( $p < 0,01$ ). Кроме того, отмечалось снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 12,9 уд/мин в группе метопролола ЗОК и на 9,5 уд/мин в группе бисопролола ( $p < 0,01$ ) [18].

Исследования убедительно свидетельствуют об отсутствии отрицательных метаболических эффектов метопролола сукцината в форме ЗОК.

Так, В. Falkner и Н. Kushner изучили эффекты метопролола сукцината замедленного высвобождения на чувствительность тканей к инсулину у пациентов с СД 2 и АГ (АД > 130/85 мм рт. ст. несмотря на антигипертензивную терапию). Для этого пациенты были разделены на 2 группы (n=28). Первая группа продолжала получать стандартную гипотензивную терапию (ИАПФ, диуретики), а во второй группе пациентам дополнительно назначали метопролола сукцинат. Для оценки чувствительности к инсулину проводился инсулиновый (эугликемический гиперинсулинемический) клэмп-тест в начале и через 12 нед терапии. На фоне терапии метопролола сукцинатом в средней дозе 76 мг/сут не было выявлено значимых изменений в измерениях чувствительности к инсулину, в содержании гликированного гемоглобина, а также в концентрации липидов в плазме (холестерин, липопротеиды высокой, низкой плотности, триглицериды). Таким образом, в случаях, когда пациенту требуется терапия  $\beta$ -АБ, метопролола сукцинат может использоваться для снижения АД без нежелательных эффектов на чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2, а также на уровень липидов в плазме крови [19].

Еще одной проблемой, связанной с применением  $\beta$ -АБ, является применение недостаточных доз препаратов. Особенно эта проблема актуальна для пациентов с ИБС и ХСН. Как известно, критерием эффективности терапии  $\beta$ -АБ при ИБС является достижение целевого уровня ЧСС. Показано, что оптимальной ЧСС при лечении  $\beta$ -АБ является 55–60 уд/мин [20]. В крупномасштабном исследовании INVEST, в котором сравнивалась эффективность верапамила и атенолола у пациентов с ИБС и АГ, было установлено, что вне зависимости от характера лечения его успех во многом зависел от адекватного снижения ЧСС. Наиболее выраженное снижение относительного риска развития нефатального инфаркта миокарда, смерти или инсульта наблюдалось при достижении ЧСС покоя 55–60 уд/мин [21]. К сожалению, как уже отмечалось, на практике  $\beta$ -АБ часто либо не назначаются, либо назначаются в неэффективных дозах.

По данным международных регистров, частота достижения целевой ЧСС в реальной клинической практике не превышает 22%. В многоцентровом российском исследовании с участием 399 пациентов со стабильной стенокардией I–III функционального класса и сопутствующей первичной АГ, принимающих любой  $\beta$ -АБ на протяжении 2 мес и более без изменений дозы в течение последних 4 нед до включения в программу, было установлено, что доля пациентов, достигавших целевой ЧСС в покое в реальной клинической практике, составляет 15,5% [22]. Для достижения целевого ЧСС доза метопролола сукцината CR/XL при ИБС может колебаться от 100 до 200 мг в зависимости от достижения целевого ЧСС – 50–60 уд/мин. Было показано, что Беталок ЗОК в дозе 200 мг/сут обеспечивает более эффективный контроль ЧСС у больных с ИБС по сравнению с дозой 50–100 мг при хорошей переносимости лечения [23]. Улучшение контроля ЧСС сопровождалось снижением частоты приступов стенокардии и повышением качества жизни.

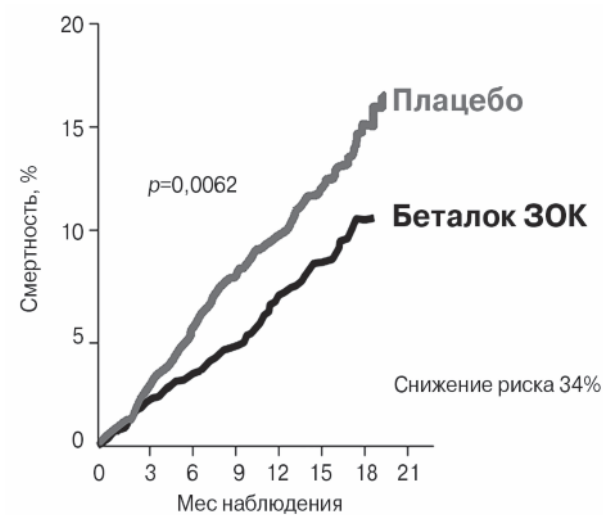
Аналогичная ситуация с использованием недостаточных доз  $\beta$ -АБ наблюдается и при использовании у пациентов с ХСН. В связи с этим необходимо проанализировать данные знаменитого исследования MERIT HF с применением метопролола сукцината CR/XL, результаты ко-

того имеют важное клиническое значение. В многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) был включен 3991 пациент с ХСН (II–IV класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA) и фракцией выброса 40% и меньше [24]. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ИАПФ и дигоксином. Пациенты рандомизировались для приема метопролола сукцината CR/XL либо плацебо. Начальная доза метопролола сукцината CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В течение 6 нед дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем – до 200 мг/сут (однократно) при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида колебалась в среднем от 60 до 100 мг/сут).

Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо (см. рисунок). За период наблюдения, который составил в среднем 1 год, в группе метопролола сукцината CR/XL умерли 145 (7,2%) больных, в группе плацебо – 217 (11,0%). Смертность от сердечно-сосудистых причин среди пациентов, получавших метопролола сукцинат CR/XL, была ниже на 38% ( $p=0,00003$ ), смертность от прогрессирующей ХСН – на 49% ( $p=0,0023$ ), риск внезапной смерти – на 41% ( $p=0,0002$ ). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или СД. Несколько большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных с ХСН III и IV классов по сравнению с больными ХСН II класса по классификации NYHA.

Подход к назначению метопролола сукцината CR/XL, использованный в исследовании MERIT-HF, может быть рекомендован к применению в реальной практике: начальная доза метопролола сукцината CR/XL 12,5–25 мг 1 раз в сутки с последующим постепенным увеличением дозы, обычно вдвое через каждые 2 нед, при условии сохранения стабильной гемодинамики. Целевой является доза 200 мг 1 раз в сутки. При появлении признаков декомпенсации ХСН следует усилить диуретическую терапию. Только рефрактерность ХСН к проводимой мочегонной терапии может стать причиной отказа от дальнейшего увеличения дозы (обычно временного) и ее уменьшения. После стабилизации клинического состояния больного титрование дозы метопролола сукцината CR/XL может быть возобновлено. Вместе с тем в реальной клинической практике мы редко наблюдаем, когда врачи при ХСН назначают такие высокие дозы β-АБ, как в иссле-

**Значительное снижение смертности на фоне лечения метопролола сукцинатом CR/XL в исследовании MERIT-HF.**



довании MERIT-HF. Это связано, как уже было упомянуто, с опасением развития побочных эффектов. Вместе с тем малые дозы β-АБ не достигают полной блокады и не могут быть эффективными в различных клинических ситуациях.

### Заключение

Класс β-АБ представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Критика β-АБ отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практикующего врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких клинических ситуациях и β-АБ идет речь. Ряд β-АБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и в некоторых клинических ситуациях не могут быть использованы (метаболические нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких, периферический атеросклероз). Современные суперселективные β-АБ, к числу которых относятся Беталок ЗОК, не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме, СД 2 и хронической обструктивной болезни легких. В связи с этим практикующему врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в разных клинических ситуациях.

### Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации V пересмотра. Кардиол. вестн. 2015; 10 (1): 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossijskie rekomendatsii V peresmotra. Kardiologich. vestn. 2015; 10 (1): 3–30. [in Russian]
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации Минздрава России, 2013 г. РКНПК [Электронный ресурс], 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/Diagnostika-i-lechenie-khronicheskoi-ishemicheskoi-bolezni-serdtsa>. Клинические рекомендации Минздрава России, 2013 г. РКНПК [Elektronnyi resurs], 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> [in Russian]
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
4. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827–38.
5. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. London: Science press, 1994.
6. Viskin S, Kitzis I, Lev E et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. JACC 1995; 25: 1327–32.
7. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. Diabetes Care 1991; 14 (Suppl. 4): 39–47.
8. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. Diabetes Care 1991; 14: 203–9.
9. Reneland R, Alvares E, Andersson PL et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. J Hum Hypertens 2000; 14: 175–80.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance. Hypertension 1985; 7: 1008–16.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report. Arch Int Med 1987; 147: 830–42.
12. Pool PE, Seagren SC, Salel AF. Metabolic consequences of treating hypertension. Am J Hypertens 1991; 4: 494–502.
13. Weidmann P, Feffier C, Saxenhofer H et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. Drugs 1988; 35 (Suppl. 6): 118–34.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 290 (21): 2805–16.

15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
17. Beevers DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005; 366: 1510–2.
18. Kronig B, Hertz Kreislauf. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: S28–S32. 28. 1990; 22: 224–9.
19. Falkner B, Kushner H. Treatment With Metoprolol Succinate, a Selective Beta Adrenergic Blocker, Lowers Blood Pressure Without Altering Insulin Sensitivity in Diabetic Patients. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 51–7.
20. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (7): 2092–197.
21. Kolloch R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.
22. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К., Хомицкая Ю.В., Шаваров А.А. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией на фоне терапии б-адреноблокаторами в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2013; 7: 1–11. / Kobalava Zh.D., Kiiakbaev G.K., Khomitskaia Yu.V., Shavarov A.A. Dostizhenie tselevogo urovnia chastoty serdechnykh sokrashchenii po-koia u patsientov so stabil'noi stenokardiei i arterial'noi gipertoniei na fone terapii b-adrenoblokatorami v real'noi klinicheskoi praktike. *Kardiologiya*. 2013; 7: 1–11. [in Russian]
23. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Эффективность и безопасность высоких доз метопролола пролонгированного действия при лечении пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 5: 46–52. / Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu. Effektivnost' i bezopasnost' vysokikh doz metoprolola prolongirovannogo deistviia pri lechenii patsientov so stabil'nym techeniem ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2008; 5: 46–52. [in Russian]
24. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

Небиеридзе Давид Васильевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. оптимизации коррекции метаболических нарушений отдела эпидемиологии ФГУ ГНИЦ профилактической медицины. E-mail: DNeberidze@gnicprn.ru



# Применение новейших электровекторкардиографических методов в диагностике гипертрофии миокарда левого желудочка на базе Урюпинской центральной районной больницы

Н.А.Вишнякова<sup>1</sup>, Г.В.Рябыкина<sup>2</sup>, Т.А.Сахнова<sup>✉2</sup>, Е.В.Блинова<sup>2</sup>, Е.Ш.Кожемякина<sup>2</sup>, В.Е.Волков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Урюпинская центральная районная больница. 403120, Россия, Урюпинск, ул. Весенняя, д. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Целью исследования являлась оценка возможностей выявления гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с использованием комплекса, включающего систему дистанционного анализа электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, ортогональных отведений ЭКГ и векторкардиограммы (ВКГ), при проведении диспансеризации населения Урюпинского района Волгоградской области. Работа была организована в двух сельских участковых больницах Урюпинского района. Из общего банка данных случайным образом были отобраны 180 обследованных лиц. Из них по данным ЭКГ и ВКГ выделена группа условной нормы – 54 (30%) человека и 63 случая (35%), у которых на ЭКГ либо ВКГ в автоматическом режиме выявлены признаки ГЛЖ, в 32 случаях (50,7%) ГЛЖ выявлена впервые. Наиболее часто выявлялось увеличение показателей синтезированной ортогональной ЭКГ и ВКГ: суммарного показателя Rx+Sz и максимального вектора QRS (89%, 95%). Около 10% обследованных имели повышенное артериальное давление без электрокардиографических признаков ГЛЖ. Внедрение в работу лечебно-профилактических учреждений Урюпинского района дистанционной электрокардиографии увеличило выявляемость ГЛЖ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, электрокардиография, синтезированная векторкардиограмма, дистанционная передача электрокардиограммы.

✉tamara-sahnova@mail.ru

**Для цитирования:** Вишнякова Н.А., Рябыкина Г.В., Сахнова Т.А. и др. Применение новейших электровекторкардиографических методов в диагностике гипертрофии миокарда левого желудочка на базе Урюпинской центральной районной больницы. Системные гипертензии. 2016; 13 (3):

## Application of advanced electrovectorcardiographic methods in the diagnosis of left ventricular hypertrophy on the basis of Uryupinsk central district hospital

N.A.Vishnyakova<sup>1</sup>, G.V.Ryabikina<sup>2</sup>, T.A.Sakhnova<sup>✉2</sup>, E.V.Blinova<sup>2</sup>, E.Sh.Kozhemiakina<sup>2</sup>, V.E.Volkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uryupinsk Central District Hospital. 403120, Russian Federation, Uryupinsk, ul. Vesenniaia, d. 2;

<sup>2</sup>Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The aim of the study was to evaluate the possibilities of left ventricular hypertrophy (LVH) detection with the use of a complex including a system of remote 12-lead electrocardiography (ECG) analysis, orthogonal lead ECG and vectorcardiography (VCG), during the medical examination of the population of Uryupinsk district of the Volgograd region. The work was organized in two rural district hospitals of Uryupinsk district. 180 persons were randomly selected out of the total data bank. Of these, according to ECG and VCG, 54 persons (30%) were considered to be practically healthy, and in 63 cases (35%) automatic analysis of ECG or VCG revealed signs of LVH. In 32 cases (50.7%) left ventricular hypertrophy was revealed for the first time. The most often finding was the increase of the parameters of synthesized orthogonal ECG and VCG: the sum of Rx+Sz and maximal QRS vector (89%, 95%). About 10% of the patients had high blood pressure without electrocardiographic signs of LVH. Introduction of the remote ECG analysis to the work of medical institutions of Uryupinsk district allowed to increase LVH detection.

**Key words:** arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, electrocardiography, synthesized vectorcardiogram, remote transmission of electrocardiogram.

✉tamara-sahnova@mail.ru

**For citation:** Vishnyakova N.A., Ryabikina G.V., Sakhnova T.A. et al. Application of advanced electrovectorcardiographic methods in the diagnosis of left ventricular hypertrophy on the basis of Uryupinsk central district hospital. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3):

**А**ртериальная гипертония (АГ) – фактор риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца), cerebro-васкулярных и почечных заболеваний, являющихся в официальной статистике ведущими причинами смертности населения Российской Федерации, на их долю в числе умерших от всех причин приходится более 55% смертей.

В современном обществе распространенность АГ, по данным зарубежных исследователей, среди взрослого населения составляет 30–45%, по данным российских исследователей – 40% с резким возрастанием по мере старения. В российской популяции распространенность АГ у мужчин выше, в некоторых регионах до 47%, тогда как среди женщин этот показатель достигает 40% [1, 2]. Результаты выборочного обследования населения показали, что общее число больных АГ в возрасте 15 лет и старше достигает в России более 41,6 млн человек, хотя, по данным официальной статистики, в 2000 г. в стране заре-

гистрировано всего 7,2 млн таких больных, из них 4,6 млн имеют осложнения в виде тяжелых болезней сердца и сосудов головного мозга [3].

К основным принципам улучшения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России относят выполнение программ по контролю за факторами риска, в том числе за повышенным артериальным давлением (АД), за счет повышения активности служб первичного звена, ранней синдромальной диагностики заболевания с целью своевременного назначения адекватной терапии.

Повышение АД на начальных этапах развития болезни не приводит к заметному ухудшению качества жизни, что служит причиной низкой обращаемости населения к врачу как с целью простого измерения АД, так и при необходимости лечения уже имеющейся АГ. Недостаточная информированность о возможных осложнениях этого заболевания, приводящего часто к фатальным осложнениям, соответственно является причиной недостаточной приверженности лечению.

Электрокардиография в 12 отведениях (ЭКГ-12) наряду с измерением АД должна быть частью рутинного обследования всех пациентов, так как наличие электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) указывает на наличие фактора высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Для повышения чувствительности ЭКГ-12 в выявлении ГЛЖ используются современные методы математической обработки ЭКГ, что позволяет увеличить информативность исходных электрокардиографических данных. Кроме того, перспективным представляется использование ортогональных отведений ЭКГ с представлением векторкардиографической графики трех ортогональных отведений и анализом различных пространственных параметров фаз де- и реполяризации. Векторкардиография (ВКГ) и дипольная электрокардиотопография в современных приборах могут использоваться дистанционно, что делает их доступными в любых регионах и на любой удаленности от центральных медицинских учреждений, где имеются врачи, владеющие векторкардиографической диагностикой [4].

**Целью** настоящего исследования была оценка увеличения диагностических возможностей выявления ГЛЖ с использованием программного комплекса АТЕС, включающего систему дистанционного анализа ЭКГ-12, ортогональных отведений ЭКГ и ВКГ при проведении диспансеризации населения Урюпинского района.

## Материал и методы

Для регистрации ЭКГ применялась система на базе цифрового кардиорегистратора и программного обеспечения АТЕС, в котором имелись все опции классических электрокардиографов, например алгоритмы разметки и интерпретации, а также ряд дополнительных функций: сравнение новой ЭКГ с ранее зарегистрированной, хранение ЭКГ в цифровой форме, регистрация длинных записей, автоматическая интерпретация ЭКГ. Автоматическое заключение прибора расшифровывает ЭКГ в кратчайшие сроки и позволяет не пропустить наличия острых патологических состояний.

Программное обеспечение позволяет осуществлять построение из ЭКГ-12 трех ортогональных отведений ЭКГ с векторным представлением данных – «синтезированная ВКГ», из которой рассчитываются количественные параметры ГЛЖ. Все получаемые в Урюпинской центральной районной больнице данные могли оцениваться в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва) [5–7].

В работе использовались количественные параметры ГЛЖ в системе ЭКГ-12, которые дополнялись критериями ГЛЖ в системе ортогональной электрокардиографии (ЭКГ-3), ВКГ.

При расшифровке ЭКГ-12 в диагностике ГЛЖ применяются различные критерии:  $RI+SIII > 2,5$  мВ,  $RI > 1,5$  мВ,  $RaVL > 1,1$  мВ,  $RV5-6+SV1 > 3,5$  мВ (для лиц моложе 40 лет  $RV5-6+SV1 > 4,0$  мВ),  $RV5 (V6) > 2,6$  мВ,  $R/S < 1$  в V1, замедление желудочковой активации до 0,05 с и более в отведе-

ниях V5–6, высокий, двухфазный или отрицательный зубец TV4–6. (индекс Соколова–Лайона, 1949). Используются также Корнельский показатель –  $SV3+RaVL$  более 2,8 мВ для мужчин (более 2,0 – для женщин) и Корнельское произведение –  $(SV3+RaVL) \times QRSduration > 2440$  мм×мс (для женщин к сумме амплитуд  $RaVL$  и  $SV3$  добавлялось 0,6 мм). Чувствительность этих критериев составляет 35–50% при специфичности 85–95% [8, 9].

Все параметры ЭКГ и ВКГ вычислялись в автоматическом режиме, что особенно важно для параметров, которые не могут быть вычислены вручную и соответственно не используются в клинической практике. Количественные критерии диагностики ГЛЖ по ЭКГ-3 и ВКГ представлены в табл. 1.

Работа была организована в двух сельских участковых больницах Урюпинского района Волгоградской области.

Михайловская участковая больница расположена в 20 км от районного центра, имеет радиус обслуживания 35 км, оказывает медико-санитарную помощь жителям 16 прикрепленных населенных пунктов с общей численностью населения 5206 человек.

Участковая больница в станице Добринка имеет удаленность от центра 18 км с радиусом обслуживания сельского населения 9 хуторов до 43 км, с общей численностью 5190 человек.

В соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» регистрация ЭКГ выполнялась пациентам при проведении всеобщей диспансеризации определенных групп взрослого городского и сельского населения. Активно применялась выездная работа медицинских бригад, укомплектованных мобильными регистраторами ЭКГ, непосредственно на фельдшерско-акушерские пункты, прикрепленные к больницам. В районной поликлинике ЭКГ регистрировалась преимущественно при периодических, предварительных профилактических медицинских осмотрах, а также в случаях неотложных состояний пациентов и при динамическом наблюдении в период лечения.

Обследование проводилось по следующему алгоритму:

1. Антропометрия, анкетирование.
2. Сбор анамнеза жизни и болезни. Оценка жалоб.
3. Направление на клинико-диагностические исследования, к узким специалистам в соответствии с перечнем обследования по гендерной и возрастной принадлежности.
4. Регистрация ЭКГ системой Easy EGG мобильными регистраторами в сельской местности либо на базе стационарных регистраторов ЭКГ в районной больнице и поликлинике г. Урюпинска.
5. Первичный анализ ЭКГ с выдачей автоматического заключения.
6. Передача ЭКГ в кабинет функциональной диагностики поликлиники или стационара для осуществления врачебного контроля за правильностью автоматического заключения.

Таблица 1. Количественные критерии диагностики ГЛЖ по ЭКГ-3 и ВКГ

Критерии ГЛЖ	Обозначение	Пороговое значение
Суммарный показатель, мВ	Rx+Sz	>2,7
Модуль максимального вектора петли QRS, мВ	M QRS	>1,8
Пространственная площадь петли QRS, мВ <sup>2</sup>	S QRSxyz	>2,7
Площадь петли QRS в горизонтальной плоскости, мВ <sup>2</sup>	S QRSxz	>2,2
Угол ориентации максимального вектора петли T в горизонтальной плоскости, градусы	Угол T xz	>70
Угол между интегральными векторами петель QRS и T, градусы	Угол QRS-T	>100

7. Во всех случаях подозрения на наличие ГЛЖ по данным ЭКГ-12 осуществлялся анализ синтезированной ВКГ.

8. При необходимости в сложных диагностических случаях электронные записи ЭКГ отправлялись на консультацию в Отдел новых методов исследования Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК».

9. Заключительный осмотр участкового терапевта, интерпретация результатов обследования, определение факторов риска, группы здоровья, индивидуальное, групповое профилактическое консультирование, по показаниям – направление на второй этап диспансеризации [10].

Врач Урюпинской ЦРБ прошел тематическое усовершенствование по ВКБ и комплексному анализу ортогональных отведений на базе ИКК им. А.Л.Мясникова.

При аналитической обработке материала применялись методы статистической обработки программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, Inc).

## Результаты

В процессе работы случайным образом из общего банка данных были отобраны 180 обследованных лиц. Из них по данным ЭКГ и ВКГ выделена группа условной нормы – 54 (30%) человека и 63 случая (35%), у которых на ЭКГ либо ВКГ в автоматическом режиме выявлены признаки ГЛЖ.

Среди пациентов с ГЛЖ – 34 мужчины (средний возраст  $52,4 \pm 14,8$  года) и 29 женщин (средний возраст  $63,1 \pm 11,4$  года), из них 16 сельских (25,4%) и 47 (74,6%) городских жителей.

При детальном анализе амбулаторных карт пациентов в сопоставлении с данными электровекторкардиографического обследования установлено, что в 32 случаях (50,7%) ГЛЖ выявлена впервые, причем в 12 случаях (37,5%) – в процессе обследования в рамках программы диспансеризации взрослого населения, в том числе на фельдшерско-акушерских пунктах. У 31 обследованного в анамнезе были ранее зарегистрированы разные заболевания с наличием ГЛЖ, в том числе у 25 диагностирована гипертоническая болезнь 2–3-й степени. Группу с впервые выявленными признаками ГЛЖ назовем группой «условно здоровых лиц», так как данные лица считались ранее здоровыми. Им либо никогда не проводилось электрокардиографическое исследование, либо обращения в

лечебно-профилактические учреждения были более 5–8 лет назад. Таким образом, эта группа лиц подлежала более детальному клиническому и электрокардиографическому обследованию.

При изучении критериев диагностики ГЛЖ по данным ЭКГ-12 и ВКГ был рассчитан процент выявляемости в группе с признаками ГЛЖ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, критерии ГЛЖ, основанные на анализе ЭКГ-12, превышали нормальные значения менее чем в 1/2 случаев. Наиболее часто выявлялось увеличение показателей синтезированной ЭКГ-3 и ВКГ: суммарного показателя Rx+Sz и максимального вектора QRS (89%, 95%). Показатели, характеризующие реполяризацию желудочков (в частности прогностически важный угол QRS-T), были изменены примерно у 1/3 больных.

При сопоставлении средних значений электровекторкардиографических признаков ГЛЖ у больных с ранее установленной ГЛЖ и с впервые выявленной ГЛЖ достоверных различий не выявлено. При измерении АД у этих пациентов оказалось, что уровни подъема АД также были одинаковыми (табл. 3).

Данные, приведенные в табл. 3, указывают на то, что средние значения параметров ГЛЖ по данным ЭКГ-12 находятся в пределах нормальных значений без достовер-

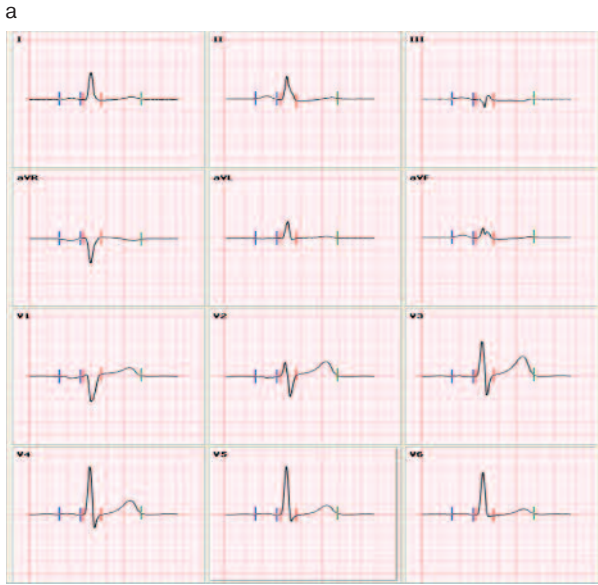
**Таблица 2. Частота выявления электро- и векторкардиографических признаков ГЛЖ**

Критерии ГЛЖ	Число случаев	
	абс.	%
Корнельское произведение	25	40
Корнельский показатель	19	30
Индекс Соколова–Лайона	29	46
Rx+Sz	56	89
M QRS	60	95
S QRSxyz	40	63
S QRSxz	41	65
Угол T xz	25	40
Угол QRS-T	21	33

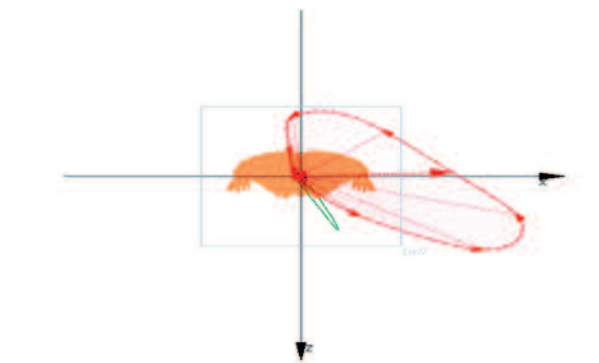
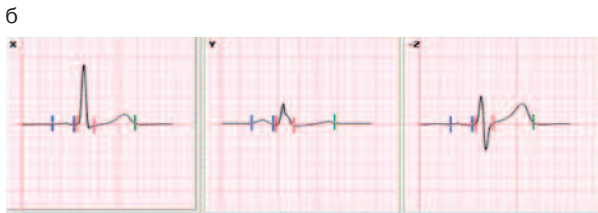
**Таблица 3. Сопоставление показателей ЭКГ и ВКГ у больных с ранее установленной ГЛЖ и с впервые выявленной ГЛЖ**

Показатели	Ранее установленная ГЛЖ		Впервые выявленная ГЛЖ		p
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение	
	n=32		n=31		
ЧСС	75,1	12,6	73,6	14,9	Нет различий
Корнельское произведение, мВ	2275	71	2083	788	Нет различий
Корнельский показатель, мВ	1,97	0,67	1,87	0,75	Нет различий
Индекс Соколова–Лайона, мВ	3,40	0,81	3,64	1,09	Нет различий
Rx+Sz, мВ	3,54	0,84	3,32	0,82	Нет различий
M QRS, мВ	2,62	0,51	2,66	0,56	Нет различий
S QRSxyz, мВ <sup>2</sup>	3,50	1,52	3,53	1,38	Нет различий
S QRSxz, мВ <sup>2</sup>	2,81	1,21	2,80	1,38	Нет различий
Угол T xz, градусы	76,6	45,5	65,1	36,2	Нет различий
Угол QRS-T, градусы	83,3	45,0	76,1	41,4	Нет различий
САД, мм рт. ст.	170,6	16,1	164,8	18,7	Нет различий
ДАД, мм рт. ст.	93,9	10,1	92,8	10,2	Нет различий

**Рис. 1.** Больной 51 года с ранее установленным диагнозом гипертонической болезни II стадии, АГ 2-й степени, при осмотре АД 170/110 мм рт. ст.: а – на ЭКГ-12 отсутствуют вольтажные признаки ГЛЖ; б – на ЭКГ-3 и ВКГ выявляются признаки ГЛЖ.



Показатели: Корнельское произведение – 1380 мс·мм; Корнельский показатель – 1,51 мВ; индекс Соколова–Лайона – 3,14 мВ.

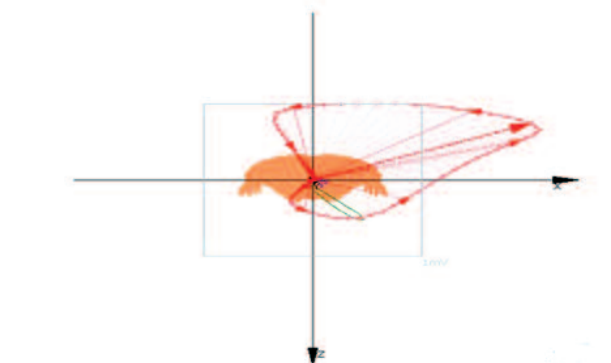
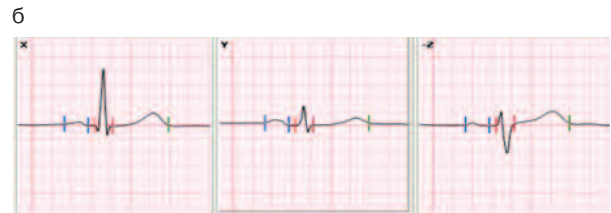


Показатели:  $Rx+Sz$  – 3,15 мВ; максимальный вектор QRS – 2,48 мВ; площадь петли QRS в XZ – 2,5 мВ·мВ.

**Рис. 2.** Больной 62 лет, ранее считался здоровым, при осмотре АД 205/100 мм рт. ст.: а – на ЭКГ-12 отсутствуют вольтажные признаки ГЛЖ; б – на ЭКГ-3 и ВКГ выявляются признаки ГЛЖ.



Показатели: Корнельское произведение – 1510 мс·мм; Корнельский показатель – 1,61 мВ; индекс Соколова–Лайона – 3,15 мВ.



Показатели:  $Rx+Sz$  – 3,09 мВ; максимальный вектор QRS – 2,29 мВ; площадь петли QRS в XZ – 2,3 мВ·мВ.

ных различий. Критерии ГЛЖ по ортогональным отведениям (суммарный, максимальный вектор, площадь QRS пространственная и в горизонтальной плоскости) превышают нормальные значения. Значения параметров в группе «условно здоровых лиц» не отличались от группы с ранее установленной ГЛЖ у больных АГ, что указывает, скорее всего, на наличие достаточно продолжительного времени гипертонии в этой группе.

На рис. 1 приводятся ЭКГ-12, ЭКГ-3 и ВКГ у больного 51 года с ранее установленным диагнозом гипертонической болезни II стадии, АГ 2-й степени. На ЭКГ отсутствуют вольтажные признаки ГЛЖ. На ЭКГ-3 и ВКГ выявляются признаки ГЛЖ.

На рис. 2 приводятся ЭКГ-12, ЭКГ-3 и ВКГ у больного 62 лет, ранее считавшегося здоровым, при осмотре выявлено повышение АД до 205/100 мм рт. ст. При этом на ЭКГ отсутствуют вольтажные признаки ГЛЖ, а на ЭКГ-3 и ВКГ выявляются выраженные признаки ГЛЖ.

Сопоставление показателей ЭКГ и ВКГ на двух группах обследованных с признаками ГЛЖ и без признаков ГЛЖ выявило высокодостоверные различия по всем параметрам (кроме частоты сердечных сокращений – ЧСС); табл. 4.

Несмотря на то, что в группе пациентов с ГЛЖ все показатели ЭКГ были выше, чем в группе без ГЛЖ, они не достигали патологических значений. Лишь показатель Соколова–Лайона был на границе нормы. Однако векторкардиографические параметры значительно и достоверно превышали границы нормы в группе ГЛЖ.

Измерение АД у пациентов с отсутствием электрокардиографических критериев ГЛЖ показало, что в 16 из 54 случаев отмечалось повышение АД (в среднем по группе АД  $164,8 \pm 18,7$  мм рт. ст.). В табл. 5 представлены данные средних значений и стандартных отклонений показателей ЭКГ и ВКГ у лиц без признаков ГЛЖ как на ЭКГ, так и на ВКГ.

Таблица 4. Сопоставление показателей ЭКГ и ВКГ у здоровых лиц и больных с ГЛЖ

Показатели	Здоровые лица – без признаков ГЛЖ		Общая группа ГЛЖ		p
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение	
	n=54		n=63		
ЧСС	71,3	10,6	74,4	13,7	нет различий
Корнельское произведение, мВ	1476	390	2180	75	<0,001
Корнельский показатель, мВ	1,16	0,35	1,92	0,71	<0,001
Индекс Соколова–Лайона, мВ	2,00	0,34	3,52	0,96	<0,001
Rx+Sz, мВ	1,91	0,40	3,43	0,84	<0,001
M QRS, мВ	1,47	0,22	2,64	0,53	<0,001
S QRSxyz, мВ <sup>2</sup>	1,26	0,47	3,52	1,44	<0,001
S QRSxz, мВ <sup>2</sup>	0,92	0,43	2,81	1,29	<0,001
Угол T xz, градусы	40,4	11,9	70,9	41,2	<0,001
Угол QRS-T, градусы	55,3	21,5	79,8	43,1	<0,001
САД, мм рт. ст.	135,0	17,7	167,8	17,6	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	80,1	10,0	93,4	10,1	<0,001

Таблица 5. Параметры ЭКГ-12 и ВКГ и уровень АД в группе «ЭКГ без ГЛЖ»

Показатели	Нормальная ЭКГ с нормальным АД		Нормальная ЭКГ с повышенным АД		p
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение	
	n=38		n=16		
ЧСС	71,61	10,24	70,50	11,86	Нет различий
Корнельское произведение, мВ	1453,9	39,00	1529,4	39,82	Нет различий
Корнельский показатель, мВ	1,13	0,36	1,25	0,33	Нет различий
Индекс Соколова–Лайона, мВ	1,96	0,34	2,09	0,33	Нет различий
Rx+Sz, мВ	1,90	0,40	1,94	0,41	Нет различий
Максимальный вектор QRS мВ	1,47	0,21	1,47	0,25	Нет различий
S QRSxyz, мВ×мВ	1,28	0,46	1,22	0,50	Нет различий
S QRSxz, мВ×мВ	0,93	0,43	0,89	0,45	Нет различий
Угол T-xz, градусы	39,03	12,60	43,75	9,81	Нет различий
Угол QRS-T, градусы	56,00	22,63	53,81	18,98	Нет различий
САД, мм рт. ст.	125,71	9,24	157,00	12,53	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	76,32	7,32	89,06	10,04	<0,001

Данные, приведенные в этой таблице, свидетельствуют о том, что у лиц с повышением АД на ЭКГ не всегда выявляются признаки ГЛЖ. Группа с нормальной ЭКГ по уровню АД разделилась на 2 подгруппы: с систолическим АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. и подгруппа с нормальными цифрами АД. Значения же критериев ЭКГ и ВКГ в обеих группах оставались в пределах нормальных величин. Этот факт может объясняться многими причинами. Прежде всего, подъем АД при однократном измерении может отражать «гипертонию белого халата» либо мягкую недавнюю гипертонию. Существуют и другие причины малой информативности ЭКГ. Прежде всего это повышенная масса тела. В данной подгруппе из 16 человек индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup> отмечен у всех пациентов. Из этих данных следует, что любое, даже незначительное повышение АД

требует дальнейшего наблюдения для установления окончательного диагноза.

### Обсуждение

В Рекомендациях по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов, а также Рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертонии ЭКГ относится к обязательным методам исследования у пациентов с АГ. Простота и информативность метода, доступность, выгодная финансовая составляющая выводят его на первый план среди других инструментальных методик.

В настоящем исследовании при диспансеризации населения Урюпинского района использовалась система

регистрации и анализа ЭКГ и синтезированной из нее ВКГ с удаленным доступом к анализу и возможностью консультации оригинальных ЭКГ и синтезированных ВКГ в ФГБУ «РКНПК». В случайной выборке из 180 зарегистрированных ЭКГ признаки ГЛЖ выявлялись в 35% случаев, причем у 1/2 из них – впервые. Лишь у 30% обследованных ЭКГ и ВКГ не имели признаков ГЛЖ. Среди лиц с ранее выявляемой ГЛЖ 25 человек имели диагноз АГ. Таким образом, судя по этим результатам, распространенность АГ на случайной выборке обследованных составляла около 14%. Однако согласно результатам электровекторкардиографического анализа эта цифра должна быть увеличена по крайней мере в 2 раза и составлять около 30%, так как у 31 обследованного признаки ГЛЖ были выявлены впервые. Эти люди не состояли на специальном учете как гипертоники, но при измерении АД у этих лиц выявлены повышенные цифры АД, не отличающиеся от таковых у лиц с уже установленной ранее ГЛЖ. В 54 случаях по результатам ЭКГ и ВКГ признаки ГЛЖ отсутствовали. Однако клинический анализ этих пациентов выявил у 16 человек повышение АД (среднее АД 157,0±12,53/89,06±10,04 мм рт. ст.), это добавляет еще 9% случаев возможно мягкой гипертонии. Общее число распространенности АГ приближается к 40%. Эти данные находятся в соответствии с распространенностью АГ в российской популяции. Вновь выявленные случаи ГЛЖ зарегистрированы у лиц трудоспособного возраста (из них 14 человек молодого возраста – до 40 лет). Следует подчеркнуть, что ЭКГ были сняты в рамках программы диспансеризации взрослого населения, в том числе среди лиц с признаками ГЛЖ 25,4% оказались жителями сельских поселений.

Таким образом, съемка ЭКГ с векторным анализом данных позволила значительно расширить представления о распространенности АГ в Урюпинском районе и в том числе среди сельского населения.

В задачи нашего исследования входила оценка информативности системы ЭКГ-12 и векторкардиографического анализа данных воспроизведенной ВКГ в диагностике ГЛЖ.

Мы исследовали группу лиц с электро- или векторкардиографическими признаками ГЛЖ. Критерии ГЛЖ, основанные на анализе ЭКГ-12, превышали нормальные значения менее чем в 1/2 случаев. Наиболее часто выявлялось увеличение показателей синтезированной ЭКГ-3 и ВКГ суммарного показателя Rx+Sz и максимального вектора QRS. Показатели, характеризующие реполяризацию желудочков (в частности, прогностически важный угол QRS-T) были изменены примерно у 1/3 больных. Таким образом, несомненно, наиболее информативным в диагностике ГЛЖ можно считать метод векторкардиографического анализа.

При сопоставлении средних значений электровекторкардиографических признаков ГЛЖ у больных с ранее установленной ГЛЖ и с впервые выявленной ГЛЖ достоверных различий не выявлено. Уровни подъема АД также оказались одинаковыми, что указывает на недостаточную клиническую работу по выявлению АГ. Признаки ГЛЖ со вторичными изменениями реполяризации относятся к выраженной и длительно существующей АГ. Это еще раз указывает на недостаточную информированность населения о возможных осложнениях этого заболевания и, скорее всего, плохую обращаемость населения за медицинской помощью.

Известно, что одним из основных предикторов неблагоприятного прогноза АГ является структурно-функциональная перестройка левых отделов сердца. Эта перестройка выражается в формировании ГЛЖ (в меньшей степени – гипертрофии левого предсердия) и увеличении полости как левого желудочка, так и левого предсердия, которые важно диагностировать на ранних стадиях «электрофизиологического ремоделирования миокарда» [1, 2, 8, 11].

Чувствительность метода в выявлении ГЛЖ возрастает, особенно при тяжелом течении заболевания. Напротив, при бессимптомной клинической картине чувствительность снижается. В нашем случае при нормальной ЭКГ признаки АГ выявлены у 16 человек. В работе [11] при оценке эффективности разных электрокардиографических критериев ГЛЖ показана различная их информативность, которая зависит от наличия избыточной массы тела и пола пациента. Имеются данные, что критерий Соколова–Лайона имеет наименьшую чувствительность (менее 10%) в группах с индексом массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>. Следует отметить, что в данном случае избыточная масса тела была у всех 16 человек.

Как следует из проведенного исследования, впервые выявляемые электровекторкардиографические изменения требуют углубленного обследования пациента, сопоставления и анализа клинической картины заболевания с полученными результатами физикального и дальнейшего инструментального обследования с целью принятия правильных тактических решений.

В настоящее время придают особое значение не только технологическому усовершенствованию метода ЭКГ, но и развитию его содержательно-образного представления с привязкой к анатомическим ориентирам сердца посредством использования скорректированных ортогональных отведений, новых методик математической обработки сигналов, применения ВКГ.

Данные методики благодаря развитию новых компьютерных технологий (средств связи, Интернета, систем дистанционной регистрации и комплексного анализа ЭКГ) при существующем в практическом здравоохранении дефиците врачей-специалистов, в том числе и врачей функциональной диагностики, предоставляют возможность консультативной дистанционной работы с лечебно-профилактическим учреждением района, территориально отдаленными от ЦРБ, а также получения высококвалифицированного консультационно-методического пособия для врачей функциональной диагностики посредством дистанционного взаимодействия с областными и федеральными кардиологическими центрами.

При внедрении системы дистанционного анализа ЭКГ на фельдшерско-акушерских пунктах, в сельских участковых стационарах, амбулаториях значительно сокращается время получения результатов ЭКГ. Ранее электрокардиограмма больного с сельского участка доставлялась транспортом в Урюпинскую ЦРБ, лечение пациента в первые часы проводилось только на основании данных клинической картины заболевания.

Благодаря внедрению в работу лечебно-профилактических учреждений дистанционной ЭКГ в разы увеличился охват сельского и городского населения электрокардиографическим обследованием.

## Выводы

1. В группе из 180 обследованных лиц, отобранных случайным образом из общего банка данных, АГ выявлялась в 40% случаев, из них более чем в 1/2 случаев АГ была выявлена впервые.

2. Электровекторкардиографические признаки выявляются у 30% обследованных, около 10% обследованных имели повышенное АД без электрокардиографических признаков ГЛЖ.

3. Наиболее информативными в выявлении ГЛЖ оказались векторкардиографические показатели, особенно суммарный показатель Rx+Sz и максимальный вектор QRS.

4. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны как с начальной гипертонией, так и с «гипертонией белого халата», а также с повышенной массой тела.

5. Внедрение в работу лечебно-профилактических учреждений дистанционной ЭКГ увеличило выявляемость ГЛЖ у сельского и городского населения.

## Литература/References

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Евразийский кардиол. журн. 2015; 2: 5. / Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu arterial'noi gipertonii. Evraziiskii kardiolog. zhurn. 2015; 2: 5. [in Russian]
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии, ESH/ESC 2013. Рос. кардиол. журн. 2014; 1: 13–5. / Rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertonii, ESH/ESC 2013, Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 1: 13–5. [in Russian]
3. Трифонов С.В. Ресурсное обеспечение профилактики и лечения артериальной гипертонии в Российской Федерации. Экономика здравоохранения. 2001; 11–12: 1. / Trifonov S.V. Resursnoe obespechenie profilaktiki i lecheniia arterial'noi gipertonii v Rossiiskoi Federatsii. Ekonomika zdравоохранeniia. 2001; 11–12: 1. [in Russian]
4. Сахнова Т.А., Блинова Е.В. Диагностика гипертрофии левого желудочка по данным комплексного анализа ортогональных отведений электрокардиограммы. Методическое пособие для врачей. М., 2007. / Sakhnova T.A., Blinova E.V. Diagnostika gipertrofii levogo zheludochka po dannym kompleksnogo analiza ortogonal'nykh otvedenii elektrokardiogrammy. Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2007. [in Russian]
5. Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: Руководство по кардиологии. Под ред. Е.И.Чазова. М.: Практика, 2014. / Metody diagnostiki serdechno-sosudistykh zabolevanii. V kn.: Rukovodstvo po kardiologii. Pod red. E.I.Chazova. M.: Praktika, 2014. [in Russian]
6. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А. и др. Информативность показателей ортогональной электрокардиограммы в диагностике гипертрофии левого желудочка. Терапевт. арх. 2007; 4: 15–8. / Blinova E.V., Sakhnova T.A., Saidova M.A. i dr. Informativnost' pokazatelei ortogonal'noi elektrokardiogrammy v diagnostike gipertrofii levogo zheludochka. Terapevt. arkh. 2007; 4: 15–8. [in Russian]
7. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. Клинико-визуальная диагностика безболевого ишемии миокарда. Ставрополь, 2012. / Iakovlev V.M., Martynov A.I., Iagoda A.V. Kliniko-vizual'naia diagnostika bezbolevoi ishemii miokarda. Stavropol', 2012. [in Russian]
8. Рябыкина Г.В., Сахнова Т.А., Блинова Е.В. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертонией. Пособие для практикующих врачей. М., 2010. / Riabykina G.V., Sakhnova T.A., Blinova E.V. Elektrovektorkardiograficheskaia diagnostika gipertrofii levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Posobie dlia praktikuiushchikh vrachei. M., 2010. [in Russian]
9. Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией. Пособие для практикующих врачей. М., 2015. / Riabykina G.V., Blinova E.V., Sakhnova T.A. Elektrovektorkardiograficheskaia diagnostika gipertrofii pravogo zheludochka u bol'nykh legochnoi gipertenziei. Posobie dlia praktikuiushchikh vrachei. M., 2015. [in Russian]
10. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Сахнова Т.А. Применение систем дистанционной регистрации и централизованного анализа ЭКГ в условиях крупного стационара и медицинских учреждений сельской местности. Поликлиника. 2014; 3 (2): 8–11; 4 (3): 31–4. / Riabykina G.V., Sobolev A.V., Sakhnova T.A. Primenenie sistem distantsionnoi registratsii i tsentralizovannogo analiza EKG v usloviakh krupnogo statsionara i meditsinskikh uchrezhdeniakh sel'skoi mestnosti. Poliklinika. 2014; 3 (2): 8–11; 4 (3): 31–4. [in Russian]
11. Салтыкова М.М., Рябыкина Г.В., Ощепкова Е.В. и др. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела. Терапевт. арх. 2006; 12: 9–17. / Saltykova M.M., Riabykina G.V., Oshchepkova E.V. i dr. Elektrovektorkardiograficheskaia diagnostika gipertrofii miokarda levogo zheludochka u patsientov s arterial'noi gipertoniei i izbytochnoi massoi tela. Terapevt. arkh. 2006; 12: 9–17. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вишнякова Нелли Анатольевна** – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Урюпинская ЦРБ»

**Рябыкина Галина Владимировна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Сахнова Тамара Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: tamara-sakhnova@mail.ru

**Блинова Елена Валентиновна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Кожемякина Елена Шамцлевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Волков Виктор Евгеньевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: viktor\_volkov\_e@rambler.ru

# Роль бисопролола в ведении пациентов с артериальной гипертензией

С. В. Недогода<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

В ряде рекомендаций (NICE, JNC-8, ASH/ISH) по лечению АГ β-АБ отнесены на 3–4-е место среди прочих антигипертензивных препаратов (АГП), т.к. результаты различных мета-анализов свидетельствуют об их меньшей антигипертензивной активности в сравнении с другими классами препаратов, худшем влиянии на жесткие конечные точки (особенно у лиц старше 60 лет), повышении риска развития сахарного диабета (прежде всего в комбинации с тиазидными диуретиками), негативном влиянии на эластичность аорты. Однако, «новые» β-блокаторы по ряду ключевых для АГ характеристик (кардиоселективность, амфифильность, длительность действия, метаболическая нейтральность и т.д.) занимают лидирующие позиции. Бисопролол может рассматриваться как препарат выбора у пациентов с АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией), особенно при тенденции к увеличению ЧСС, у больных с хронической сердечной недостаточностью, причем он эффективен как у пожилых (старше 60 лет), так и у более молодых больных (моложе 60 лет).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, β-блокаторы, бисопролол.

<sup>✉</sup>nedogodasv@rambler.ru

**Для цитирования:** Недогода С. В. Роль бисопролола в ведении пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2016; 13 (3):

## The role of bisoprolol in the management of patients with arterial hypertension

S. V. Nedogoda<sup>✉</sup>

Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

According to the different recommendations (NICE, JNC-8, ASH/ISH) concerning the treatment of AH, beta-blockers are in 3rd–4th place among the other antihypertensive drugs (AHD), because the results of various meta-analyses show that their antihypertensive activity was less potent in comparison with other classes of drugs, their worst impact on hard endpoints (especially in people over 60). The application of beta-blockers can increase the risk of diabetes mellitus (especially in combination of thiazide-type diuretics) and shows negative effects on aortic elasticity. However, "new" beta-blockers occupy leading positions because of number of main AHD characteristics (cardioselectivity, amphiphilicity, duration of action, metabolic neutrality, etc.). Bisoprolol can be regarded as the drug of choice in patients with AH associated with ischemic heart disease (stable angina), especially with the trend towards high heart rate, and in patients with chronic heart failure. Bisoprolol is effective both in elderly patients (people over 60) and in younger one (younger than 60).

**Key words:** arterial hypertension, beta-blockers, bisoprolol.

<sup>✉</sup>nedogodasv@rambler.ru

**For citation:** Nedogoda S. V. The role of bisoprolol in the management of patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3):

Долгое время позиции β-адреноблокаторов (β-АБ) в лечении артериальной гипертензии (АГ) выглядели бесспорными. Однако в последние несколько лет этот класс препаратов стал подвергаться серьезной критике, что привело к тому, что в ряде рекомендаций (NICE, JNC-8, ASH/ISH) по лечению АГ β-АБ не только перестали рассматриваться как препараты 1-й линии антигипертензивной терапии, но и были поставлены на 3–4-е место среди прочих антигипертензивных препаратов (АГП).

В то же время в рекомендациях ESH/ESC, SHEP и национальных российских рекомендациях по АГ β-АБ наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартанами, антагонистами кальция и диуретиками рассматриваются в качестве основных АГП.

Основным аргументом против использования β-АБ в качестве стартовой терапии стали их меньшая антигипертензивная активность в сравнении с другими классами препаратов, худшее влияние на жесткие конечные точки (особенно у лиц старше 60 лет), повышение риска развития сахарного диабета (прежде всего в комбинации с тиазидными диуретиками) по результатам различных метаанализов [1–5], а также негативное влияние на эластичность аорты («амортизирующие» сосуды), сопровождающееся усилением индекса аугментации (отраженной волны) [6]. И если не вдаваться в полемику по деталям этих метаанализов, то оказывается, что в них были скомпрометированы «старые» представители этого класса, и прежде всего гидрофильный атенолол. Можно констатировать, что на сегодняшний день нет безоговорочно веских аргументов против применения «новых» β-АБ в качестве средств начальной терапии пациентов с АГ.

Но, наверное, самым важным аргументом против β-АБ является анализ результатов исследования ASCOT [7], согласно которому частота сердечных сокращений (ЧСС) не может быть прогностически важным фактором эф-

фективности применения β-АБ при АГ. Однако субанализ исследования VALUE показал, что при контроле артериального давления (АД) и более высокой ЧСС риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) повышен на 50% [6]. В исследовании LIFE также был продемонстрирован больший риск ССО и сердечной недостаточности у пациентов с АГ и ЧСС > 84 уд/мин [8].

Более того, без использования β-АБ в лечении АГ не обойтись, поскольку величина АД зависит от величины сердечного выброса (произведение ударного объема сердца на ЧСС) и сосудистого сопротивления. Сегодня, кроме β-АБ, целенаправленно воздействовать на ЧСС никакие другие классы АГП не могут (эффект агонистов имидазолиновых рецепторов и верапамила существенно слабее). Как минимум 1/3 пациентов с АГ (в том числе с метаболическим синдромом – данные Tecumesh study) являются потенциальными кандидатами на терапию β-АБ, поскольку имеют тахикардию с ЧСС > 80 уд/мин.

Важным аргументом в пользу широкого применения β-АБ при АГ является наличие большой доказательной базы их применения, причем бисопролол (Конкор) по количеству исследований, числу пациентов, участвовавших в них, и спектру сердечно-сосудистой патологии является одним из несомненных лидеров.

Фармакологические свойства бисопролола позволяют при его применении решить большинство задач, которые стоят перед практическим врачом при лечении АГ в свете существующих рекомендаций.

Использование бисопролола (Конкора) позволяет как при монотерапии, так и его комбинации с амлодипином и гидрохлоротиазидом (6,25 мг) достичь целевого АД как минимум у 1/2 и 2/3 пациентов соответственно. Антигипертензивное действие бисопролола имеет дозозависимый характер. Так, в одной из работ [9] установлено, что при назначении препарата в дозах 5, 10 и 20 мг/сут систолическое АД снижалось соответственно на 10, 14 и 20%.



По мере возрастания дозы увеличивалось число пациентов с диастолическим АД < 90 мм рт. ст. Антигипертензивный эффект бисопролола сравнивался с представителями различных классов АГП. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании [10] у больных АГ пожилого возраста бисопролол в дозе 10–20 мг/сут превосходил по своей эффективности нифедипин пролонгированного действия по 20–40 мг 2 раза в сутки.

Результаты двойного слепого рандомизированного исследования BISOMET [11] продемонстрировали, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и ЧСС при физической нагрузке. Бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией. При этом остаточный эффект бисопролола через 24 ч по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). Очевидно, что однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным его снижением в течение суток, сохранением суточного ритма АД и надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода после приема препарата. Интересные данные были получены в исследовании VIMS, где сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и ателолола у курильщиков [12]. Бисопролол и ателолол оказались эффективными в 80 и 52% случаев соответственно. В сравнительных исследованиях с использованием амбулаторного 24-часового мониторинга АД также выявлено, что эффективность бисопролола в течение 24 ч выше, чем у других назначаемых 1 раз в сутки препаратов (например, ателолола или антагониста кальция нитрендипина).

При терапии бисопрололом гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) уменьшается на 10–14,5%. Это существенно выше, чем в среднем по группе β-АБ, с учетом данных всех трех метаанализов по уменьшению ГЛЖ. В сравнительном рандомизированном исследовании бисопролол (10–20 мг/сут) приводил к достоверному уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) на 11%, что было идентично эффекту ИАПФ (эналаприл 20–40 мг/сут) [13].

В другом исследовании бисопролола в дозе 5–10 мг у больных АГ и ГЛЖ через 6 мес индекс массы миокарда ЛЖ достоверно уменьшился на 14,6%, толщина миокарда задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки – на 8 и 9% соответственно. При этом регресс ГЛЖ нельзя было объяснить одним лишь гипотензивным действием препарата [14].

Результаты сравнительного исследования ателолола, метопролола тартрата и бисопролола у пациентов с АГ и сопутствующим сахарным диабетом и/или хронической обструктивной болезнью легких показали явные преимущества бисопролола. Пациенты были рандомизированы на 3 группы. Больные 1-й группы получали ателолол 25 мг дважды в сутки, 2-й – метопролола тартрат 25–50 мг дважды в сутки, 3-й – бисопролол 5–10 мг 1 раз в сутки. АД измерялось в ходе суточного амбулаторного мониторинга, качество жизни оценивалось по шкале DISS Disability, определялось содержание глюкозы крови и оценивались параметры внешнего дыхания. Оказалось, что у всех пациентов на фоне терапии β-АБ происходило достоверное снижение АД и ЧСС. Через 2 ч после приема дозы ателолола и метопролола тартрата выявлялись достоверное повышение концентрации глюкозы крови и снижение пиковой скорости выдоха. В группе бисопролола данные параметры оставались неизменными. При изучении качества жизни было выявлено, что ателолол ухудшал показатели по подшкалам «работа» и «социальная жизнь», метопролол – по подшкале «работа», тогда как бисопролол улучшал оба этих параметра. Более того, бисопролол способен улучшать церебральную перфузию и эректильную функцию у мужчин с АГ [15]. В исследовании

# Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Прием один раз в сутки для лечения АГ, ИБС и ХСН

## Думай симпатически!



- ▶ **Первый\* бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН<sup>1</sup>**
- ▶ **Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов<sup>2,3</sup>**
- ▶ **Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью<sup>4</sup>**

### Сокращённая информация по применению

**Торговое название:** Конкор®, Конкор® Кор. **МНН:** бисопролол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Дозировка:** Конкор®: 5 мг, 10 мг. Конкор® Кор: 2,5 мг. **Показания к применению:** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия, выраженная артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитомы, метаболический ацидоз, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. При артериальной гипертензии и стабильной стенокардии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг. Предварительным условием для лечения ХСН является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. При ХСН начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Очень частые и частые побочные эффекты:** головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН; тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет I типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, строгая диета. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

\*По времени проведения исследования.

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2; 353 (9146): 9-13.
2. Janka H.U. et al. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 (Suppl. 11): 96-99.
3. Van de Ven L.L., van Leeuwen J.T., Smit A.J. *VASA*. 1994; 23 (4): 357-362.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата.

Дата выхода рекламы: июнь 2016.

Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01, П № 013955/01.

Информация для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»:

119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Tel.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25

www.takeda.com.ru



L.Prisant и соавт. продемонстрировано, что частота сексуальной дисфункции при приеме бисопролола не отличалась от таковой при приеме плацебо [16].

Важным достоинством бисопролола является его способность снижать скорость пульсовой волны и улучшать эластичность плечевой артерии.

В исследовании ADLIV изучались эффекты различных классов АГП (амлодипин 5 мг, доксазозин 4 мг, лизиноприл 10 мг, бисопролол 5 мг и бендрофлуметиазид 2,5 мг) на центральное давление, отраженную волну и индекс аугментации. Бисопролол наравне с лизиноприлом и амлодипином снижал центральное АД. При этом бисопролол оказывал разнонаправленное по сравнению с исследуемыми препаратами влияние на индекс аугментации и скорость отраженной волны: индекс аугментации был выше при применении других препаратов, а скорость отраженной волны была максимальной при лечении бисопрололом [17].

Что же обуславливает исключительные свойства бисопролола в сравнении с другими β-АБ? Различия по степени кардиоселективности у разных β-АБ очень велики и составляют 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 – атенолола и бетаксолола, 1:20 – метопролола и 1:75 – бисопролола [14, 18]. Следовательно, наименьший риск развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией β<sub>2</sub>-адренорецепторов, отмечается при применении бисопролола. Показано, что благодаря высокой селективности бисопролол не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен, поэтому может применяться у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом [19]. Влияние бисопролола на уровень глюкозы крови у больных с сопутствующим сахарным диабетом типа 2 изучено в исследовании H.Janka, которое не выявило достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо [20]. Би-

сопролол не повышает содержание холестерина и липопротеидов в плазме крови [21, 22].

Важным свойством бисопролола является уникальная способность растворяться как в жирах, так и в воде (амфифильность). Амфифильность обуславливает сбалансированный клиренс бисопролола, что обеспечивает большую безопасность при его применении у больных с умеренной печеночной или почечной недостаточностью [23], а также высокую эффективность у пациентов с избыточной массой тела.

Возможность применения бисопролола при бронхообструктивных заболеваниях также была показана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (в том числе и бронхиальной астмой) [19].

Итак, бисопролол (Конкор) по ряду ключевых для АГП характеристик (кардиоселективность, амфифильность, длительность действия, метаболическая нейтральность и т.д.) занимает лидирующие позиции. Он обладает одной из наиболее мощных доказательных баз целесообразности своего применения у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью различных функциональных классов (исследования CIBIS). Следовательно, бисопролол радикально отличается от атенолола и других «старых» β-АБ, которые поставили под сомнение целесообразность их применения у лиц с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Фактически бисопролол (Конкор) может рассматриваться как препарат выбора у пациентов с АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией), особенно при тенденции к увеличению ЧСС, у больных с хронической сердечной недостаточностью, причем он эффективен как у пожилых (старше 60 лет), так и у более молодых больных (моложе 60 лет).

#### Литература/References

- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130–4.
- Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertension* 2006; 24: 2131–41.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369: 201–7.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should b-blockers first choose in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10.
- Julius S et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109 (5): 685–92.
- Poulter NR, Dobson JE, Sever PS et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1154–61.
- Okin PM et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2010; 31: 2271–9.
- Mengden T, Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8: 55–67.
- Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl. M): 65–9.
- Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987; 8: 103–13.
- Buhtel FR, Berglund G, Anderson OK et al. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS). *J Hypertens* 1986; 4: 144–6.
- Подзолков В.И., Осадчий К.К. Рациональный выбор бета-адреноблокатора для лечения артериальной гипертензии: фокус на Бисогамму. *PMЖ*. 2008; 16 (16): 4–8. / Podzolkov V.I., Osadchii K.K. Ratsionalnyi vybor beta-adrenoblokatora dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii: fokus na Bisogammu. *RMZh*. 2008; 16 (16): 4–8. [in Russian]
- Teresa E, Gonzlez M, Camacho-Vazquez C, Tabuenca M. Effect of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Cardiovasc Drugsther* 1994; 8: 837–43.
- Broekman CP, Haensel SM, Van de Ven LL, Slob AK. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther* 1992; 29: 325–31.
- Prisant LM, Weir MR, Frishman WH et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999; 1 (1): 22–6.
- Леонова М.В. Бета-блокаторы и органопротекция при артериальной гипертензии. *Клин. фармакология и терапия*. 2012; 21 (3): 26–30. / Leonova M.V. Beta-blokatory i organoprotektsiia pri arterial'noi gipertenzii. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2012; 21 (3): 26–30. [in Russian]
- Brode O-E. The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8: 21–33.
- Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Возможности применения высокоселективных бета-адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2012; 4 (1): 721–5. / Ostroumova O.D., Maksimov M.L. Vozmozhnosti primeneniia vysokoselektivnykh beta-adrenoblokatorov u bol'nykh s soputstvuiushchimi zabolevaniiami. *Consilium Medicum*. 2012; 4 (1): 721–5. [in Russian]
- Janka HU et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A1c in non-insulindependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): 96.
- The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341–62.
- Frishman WH, Burris Jf, Mroczek WJ et al. First-line therapy with low-dose Bisoprolol fumarate and low-dose Hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 182–8.
- Семенов А.В., Кукес В.Г. Клинико-фармакологические аспекты применения бисопролола. *PMЖ*. 2007; 15 (15): 38–43. / Semenov A.V., Kukes V.G. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniia bisoprolola. *RMZh*. 2007; 15 (15): 38–43. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО ВолгГМУ, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

# Особенности микроциркуляторного кровотока в коже у больных легочной гипертензией разной этиологии

Е.В. Долгова<sup>✉</sup>, А.А. Федорович, Т.В. Мартынюк, А.Н. Рогоза, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

**Цель:** оценить особенности функционального состояния микрососудистого русла кожи у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС), и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 25 пациентов (41,6±15,8 года) с ЛАГ-ВПС и 25 пациентов (48,8±14,2) с ХТЭЛГ. Группу контроля составили 25 здоровых добровольцев (39,3±10,1 года). Всем больным выполняли тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, катетеризацию правых отделов сердца (КПОС), лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) с амплитудно-частотным спектром (АЧС) и оценкой констрикторной и дилаторной функции резистивных микрососудов кожи.

**Результаты.** В группе ЛАГ-ВПС относительно пациентов с ХТЭЛГ по данным КПОС отмечаются достоверно более высокие значения СДЛА (93,2 и 77,8 мм рт. ст. соответственно) и сатурации смешанной венозной крови (63 и 57% соответственно). На этом фоне дистанция Т6МХ составила 356 и 325 м, а индекс одышки по Боргу в среднем 3,12 и 3,76 соответственно. По данным пульсоксиметрии при ЛДФ пациенты с ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ имели 90,1 и 94,7% соответственно. По результатам ЛДФ с АЧС выявлен анализом пациенты ЛАГ-ВПС имеют достоверно более высокие значения амплитуды миогенных, респираторных и пульсовых колебаний кровотока, а также повышение констрикторной реакции гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол в ответ на растяжение при пробе с венозной окклюзией и снижение дилаторного резерва при постокклюзионной реактивной гиперемии. У пациентов с ХТЭЛГ по данным ЛДФ достоверным является только удлинение времени развития констрикции микрососудов в ответ на активацию симпатической системы (дыхательная и холодная пробы).

**Заключение.** По данным ЛДФ функциональное состояние микрососудистого русла системы большого круга кровообращения у пациентов с ХТЭЛГ сопоставим с группой контроля за исключением удлинения времени развития сосудистых реакций при симпатико-опосредованных констрикторных стимулах. Пациенты с ЛАГ-ВПС демонстрируют снижение базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол в системе большого круга кровообращения, что можно расценивать как проявление ауторегуляторной реакции на системную гипоксию.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, микроциркуляция в коже, лазерная доплеровская флоуметрия.

<sup>✉</sup>doctordolgova1@gmail.com

**Для цитирования:** Долгова Е.В., Федорович А.А., Мартынюк Т.В. и др. Особенности микроциркуляторного кровотока в коже у больных легочной гипертензией разной этиологии. Системные гипертензии. 2016; 13 (3):

## Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension of different etiology

E.V. Dolgova<sup>✉</sup>, A.A. Fedorovich, T.V. Martynyuk, A.A. Rogozha, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research And Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

**Aim:** to evaluate features of the functional state of microvascular bed of the skin in patients with pulmonary arterial hypertension associated to congenital cardiac disease (PAH-CCD) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

**Methods.** In study included 25 patients (41.6±15.8) with PAH-CCD, 25 patients (48.8±14.2) with CTEPH and 25 healthy volunteers – CG (39.3±10.1 years). All the patients underwent a six-minute walking test (6-MWT), transthoracic echocardiography, thorax organs radiography, right heart catheterization (RHC) and LDF with amplitude and frequency wavelet analysis of blood flow oscillations and evaluation of constrictory and dilatatory skin resistive microvessels functions.

**Results.** In the PAH-CCD in relation to the CTEPH group according to the RHC were noted significantly higher values of systolic pressure in pulmonary artery (93.2 and 77.8 mm Hg respectively) and venous mixed blood saturation (63 and 57% Hg respectively). On this background 6-MWT distance was 356 and 325 m, the Borg dyspnea scale index was on average 3.12 and 3.76 respectively. According to the LDF pulseoximetry PAH-CCD and CTEPH patients had 90.1 and 94.7% respectively. According to the LDF with amplitude and frequency wavelet analysis the PAH-CCD patients had significantly higher values of the amplitude of myogenic, respiratory and pulse section of blood flow modulation, and also increased constrictory activity smooth muscle cells of skin precapillary arterioles in response to the stretching at venous occlusion and decreased dilatatory reserve at post-occlusive reactive hyperemia. According to the LDF the CTEPH patients had elongation of time development of microvessel constriction in response to activation of sympathetic nervous system in respiratory and cold tests.

**Conclusion.** According to the LDF functional state of skin microvessels in systemic circulation of the CTEPH patients was comparable with control group except for elongation of time development of microvessel reactions for sympathetic vasoconstrictor stimulations. The PAH-CCD patients demonstrated basal tonus decreasing of smooth muscle cells of skin precapillary arterioles in systemic circulation, which can be regarded as a manifestation of autoregulatory response to systemic hypoxia.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension associated to congenital cardiac disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, microcirculation in the skin, laser Doppler flowmetry.

<sup>✉</sup>doctordolgova1@gmail.com

**For citation:** Dolgova E.V., Fedorovich A.A., Martynyuk T.V. et al. Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension of different etiology. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3):

### Введение

Две разные формы легочной гипертензии (ЛГ) – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС), имеют различные патофизиологические механизмы и подходы к лечению. В основе ХТЭЛГ лежит механическая обструкция организованными тромбами артерий эластического типа малого круга кровообращения. Течение ЛАГ-ВПС определяется наличием системно-легочных шунтов и анатомическими особенностями врожденных пороков сердца (ВПС), возникает перегрузка правых

отделов сердца давлением и/или объемом, что приводит к формированию ЛГ [1]. Но ХТЭЛГ и ЛАГ-ВПС имеют и общность патоморфологических характеристик: прогрессирующие пролиферативные изменения сосудистой стенки дистальных легочных артерий с последующим каскадным ремоделированием легочной сосудистой системы, что в свою очередь приводит к нарастанию легочного сосудистого сопротивления, правожелудочковой сердечной недостаточности и ранней гибели больных [2]. Как и при ХТЭЛГ, ключевую роль в патогенезе ЛАГ-ВПС играет нарушение баланса между вазоконстрикторными, прокоагуляционными, провоспалительными, пролифе-

ративными, митогенными факторами (эндотелин-1, тромбоксан  $A_2$ ) и их антагонистами – вазодилатирующими, антикоагуляционными, антипролиферативными компонентами (простациклин, оксид азота), которое приводит к дисфункции эндотелия, избыточному образованию фибробластами коллагена, эластина и в конечном итоге – к необратимому изменению всех слоев сосудистой стенки [3, 4]. Несмотря на то что ремоделирование мелких легочных артерий и нарушение легочной микроциркуляции – ведущие элементы патофизиологии ХТЭЛГ и ЛАГ-ВПС, изменения микроциркуляции в системе большого круга кровообращения (БКК) при данных нозологиях недостаточно изучены, остается не выясненным наличие дисфункции эндотелия во внелегочной периферической микроциркуляторной системе у таких пациентов.

Оценить параметры легочной гемодинамики возможно неинвазивными и инвазивными методами, такими как трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и катетеризация правых отделов сердца (КПОС). Но эти исследования не позволяют получить подробную информацию о функциональном состоянии легочной микроциркуляции. В настоящее время появился целый ряд неинвазивных методик оценки микроциркуляции и периферического кровотока у человека на уровне БКК: лазерная доплеровская флоуметрия – ЛДФ, фотоплетизмография – ФПП (в англоязычной литературе – периферическая артериальная тонометрия), компьютерная капилляроскопия, высокочастотная ультразвуковая доплерография, метод эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и др. [5].

При исследовании научной литературы по этой проблематике нам удалось обнаружить работу N.Peled и соавт., где по данным ФПП была выявлена значимая эндотелиальная дисфункция периферического сосудистого русла при идиопатической ЛГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), ХТЭЛГ, а при ЛАГ-ВПС и у контрольной группы здоровых лиц дисфункция эндотелия не была обнаружена. По мнению авторов, это может указывать на то, что при идиопатической ЛГ, ЛАГ-СЗСТ и ХТЭЛГ дисфункция эндотелия на уровне периферической микроциркуляции в БКК связана с потенциальными, пока неизученными первичными или вторичными медиаторами, а не является следствием высокого давления в системе легочной артерии, что не может относиться к ЛАГ-ВПС – результату врожденной анатомической аномалии. Обнаруженный более низкий показатель тканевой сатурации у пациентов с ЛАГ-ВПС, по мнению авторов, обусловлен адаптационным механизмом, вызванным длительным течением заболевания, компенсирующим и последующую реакцию пациента на острый ишемический вызов в тесте с постокклюзионной реактивной гиперемией. Также в работе продемонстрировано, что уровень постокклюзионной реактивной гиперемии при ФПП (подушечка пальца) достоверно коррелирует с тяжестью ЛГ (функциональным классом – ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ, средним давлением в легочной артерии – ДЛАСр по данным КПОС, пройденной дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы – Т6МХ). Это может свидетельствовать о некотором системном вкладе эндотелиальной дисфункции при разных формах ЛГ [6].

Но в то же время другие авторы по данным метода эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии находят эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ЛАГ-ВПС, включая и синдром Эйзенменгера, как во взрослом, так и в детском возрасте [7–9].

ЛДФ – простой в проведении и неинвазивный метод исследования функционального состояния микроциркуляторного русла кожи (МЦР), позволяющий оценить функциональное состояние основных тонусформирующих (эндотелиального, нейрогенного – симпатического, миогенного) механизмов на уровне прекапиллярных артериол путем применения амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний кровотока [10–12].

В доступной литературе нам не удалось встретить работ по применению метода ЛДФ у больных ХТЭЛГ и ЛАГ-ВПС, поэтому целью нашего исследования являлось изучение и сравнение особенностей функционального состояния МЦР кожи у больных при этих формах ЛАГ.

## Материалы и методы

В исследование были включены 25 пациентов (2 мужчин и 23 женщины) в возрасте 22–69 лет (средний возраст  $41,6 \pm 15,8$  года) с ЛАГ-ВПС и 25 пациентов (6 мужчин и 19 женщин) в возрасте 19–63 лет (средний возраст  $48,8 \pm 14,2$  года) с ХТЭЛГ, госпитализированных в отдел гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России с целью верификации диагноза и подбора терапии. Из 25 пациентов с ЛАГ-ВПС 8 больных были с дефектом межпредсердной перегородки, 11 – с дефектом межжелудочковой перегородки, 6 – с открытым аортальным пороком, в том числе 7 пациентов имели синдром Эйзенменгера.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие ЛАГ-ВПС или ХТЭЛГ; I–III ФК (ВОЗ); дистанция в Т6МХ > 50 м; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии в течение последних 6 мес, использование методов контрацепции женщинами детородного возраста.

Критерии исключения: другие формы ЛГ; резидуальная ЛГ после хирургической коррекции ВПС; беременность; невозможность отмены лекарственной терапии вазоактивными препаратами (антагонисты кальция, нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, простаноиды) на 24–36 ч; сахарный диабет типа 1 и 2; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные события любой давности; креатинин сыворотки крови более 125 мкмоль/л; анемия (снижение уровня гемоглобина или гематокрита более чем на 30%, железо сыворотки крови менее 10 нг/мл); печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, исходное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза: IV ФК (ВОЗ); симптоматические АГ; гипертоническая болезнь; хроническая обструктивная болезнь легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 70% от должного), рестриктивные заболевания легких (общая емкость легких менее 70% от должного); систолическое артериальное давление (САД) < 85 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ; изменения лекарственной терапии в течение последних 3 мес.

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ всем пациентам проводили рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, ЭхоКГ, оценку функции внешнего дыхания. Проводили оценку функционального статуса больных: определяли ФК в соответствии с классификацией ВОЗ, выполняли Т6МХ с оценкой индекса одышки по Боргу. С целью верификации диагноза ЛАГ-ВПС, ХТЭЛГ и оценки тяжести гемодинамических нарушений проводили КПОС.

Группу контроля (ГК) составили 25 практически здоровых добровольцев (19 женщин, 6 мужчин) старше 18 лет ( $39,3 \pm 10,04$ ), у которых не было выявлено признаков сердечно-сосудистой патологии и ЛГ.

Всем включенным в исследование мы проводили изучение показателей микроциркуляторных процессов в коже методом ЛДФ в первой половине дня в горизонтальном положении на спине после 15-минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока ЛАКК-02 в ближнем инфракрасном диапазоне (длина волны – 800 нм), со встроенным стандартным пульсоксиметром, и блоком ЛАКК-ТЕСТ («ЛАЗМА», Россия), который позволяет оценивать параметры перфузии кожи при постоянно поддерживаемой температуре в

области исследования (32°C), с последующим проведением температурных функциональных тестов. Перед исследованием (10-я минута периода адаптации) регистрировали АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД) и измеряли температуру кожных покровов в области исследования инфракрасным термометром «Beurer» (Германия). Затем датчик ЛДФ располагали в области наружной поверхности правого предплечья по средней линии на 3–4 см проксимальнее лучезапястного сустава [13].

В основе метода ЛДФ лежит оптическое зондирование тканей лазерным излучением с глубиной проникновения при данной длине волны не более 1 мм. Анализ ультраструктуры поверхностного слоя кожи в неакральных зонах продемонстрировал, что в 1 мм<sup>3</sup> в среднем находится одна восходящая из глубины дермы питающая артериола диаметром не более 30 мкм, 4–5 прекапиллярных артериол, сеть капилляров и посткапиллярных венул, 8–10 собирающих венул, которые сливаются в одну дренирующую нисходящую венулу-спутницу диаметром не более 50 мкм [14]. При ЛДФ доплеровский сдвиг частоты исходит от движения эритроцитов, которые в разных сосудах движутся с различными скоростями. Суммирующая амплитуда отраженного от эритроцитов сигнала складывается в результате отражения излучения от совокупности эритроцитов по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах и венулах. В связи с этим в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, при котором возможно зарегистрировать средний доплеровский сдвиг частоты по всем эритроцитам, попадающим в область проникновения лазерного излучения (рис. 1). Важная отличительная характеристика прекапиллярных артериол – их значимая вазомоторная активность, они находятся в перманентном движении, постоянно изменяя тонус и величину своего просвета, что проявляется в виде вазомоций. Эти движения вызваны наличием у миоцитов прекапиллярных артериол собственного базального тонуса и спонтанной сократительной активности. На миогенные вазомоции прекапиллярных артериол со стороны наружного просвета оказывают влияние нейрогенные (симпатические адренергические) факторы, а со стороны внутреннего просвета – эндотелиальные. Одновременное действие всех описанных регуляторных механизмов и обуславливает колебательный характер кровотока в МЦР.

При применении адаптивного амплитудно-частотного вейвлет-анализа ЛДФ-грамм появилась возможность оценить все пять механизмов модуляции кровотока в микрососудах: эндотелиальный (формируется за счет секреторной активности эндотелия), нейрогенный (обусловлен симпатическими адренергическими влияниями на гладкомышечные клетки стенок артериол и метартериол), миогенный (за счет спонтанной сократительной активности миоцитов), респираторный и кардиальный. Усредненную по времени амплитуду колебаний кровотока оценивали по максимальным значениям (Амакс) в соответствующем частотном диапазоне (см. рис. 1): 0,0095–0,021 Гц – диапазон эндотелиальной активности (Э); 0,021–0,052 Гц – диапазон нейрогенной активности (Н); 0,052–0,145 Гц – диапазон миогенной активности (М); 0,145–0,6 Гц – диапазон респираторно обусловленных колебаний кровотока (Д); 0,6–2,0 Гц – диапазон пульсовых (С) колебаний кровотока [12, 15]. Значение средней перфузии (М) и значения амплитуды механизмов модуляции кровотока указываются в условных перфузионных единицах (пф), что вызвано сложностями при калибровке метода ЛДФ in vitro и in vivo [16].

Нарушения в системе микроциркуляции могут не проявляться в покое. В таком случае для оценки состояния механизмов регуляции микрососудистого кровотока, определения латентных нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов МЦР проводятся функцио-

нальные пробы (рис. 2). Исследование проводили в следующем объеме и последовательности:

- 1) базальная перфузия (БП);
- 2) дыхательная констрикторная проба (ДП);
- 3) холододовая констрикторная проба (ХП);
- 4) констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО);
- 5) дилататорная проба с 5-минутной артериальной окклюзией (АО).

Степень снижения перфузии (dM) при констрикторных пробах (ДП, ХП, ВО) рассчитывали по формуле:  $\Delta M = (M_{\text{баз}} - M_{\text{мин}}) / M_{\text{баз}} \times 100\%$ , где  $M_{\text{баз}}$  – средний уровень перфузии до констрикторного стимула,  $M_{\text{мин}}$  – минимальный уровень перфузии при выполнении пробы, за  $t$  принимали время от начала воздействия констрикторного стимула до достижения минимального уровня перфузии (рис. 3). Прирост перфузии ( $\Delta M$ ) при дилататорных пробах (АО) рассчитывали по формуле:  $\Delta M = M_{\text{макс}} / M_{\text{баз}} \times 100\%$ , где  $M_{\text{баз}}$  – средний уровень перфузии до применения дилататорного стимула,  $M_{\text{макс}}$  – максимальный уровень перфузии, который рассчитывали на протяжении 3–5 кардиоциклов на высоте дилататорной реакции, за  $t$  принимали время от начала воздействия дилататорного стимула до достижения максимального уровня перфузии (см. рис. 3).

Анализ данных проводился с использованием стандартного пакета программ Statistica 7.0, предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа, применялись методы описательной статистики, критерий хи-квадрат и корреляции между переменными, были построены таблицы сопряженности. Сравнение выборок было реализовано методами непараметрической статистики, дисперсионного анализа, для сравнения независимых переменных использовались критерии Манна-Уитни и Стьюдента (в случае если распределение величин отвечало критериям нормальности) с оценкой их значимости –  $p$ . За уровень достоверности статистических показателей было принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты с ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ достоверно не отличались по возрасту и полу, функциональным характеристикам (ФК, дистанции в Т6МХ с оценкой индекса по Боргу). Длительность клинической симптоматики с момента появления первых жалоб до постановки диагноза ЛГ и продолжительность заболевания ЛГ значимо преобладает у пациентов с ЛАГ-ВПС (табл. 1).

По данным ЭхоКГ в обеих группах отмечались расширение ствола ЛА и увеличение объема правого предсердия (ПП), высокие значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА), дилатация правого желудочка (ПЖ). Расчетные величины СДЛА соответствовали изме-

Рис. 1. Исходная ЛДФ-грамма (ЛДФ) с амплитудно-частотным вейвлет-анализом (АЧС).

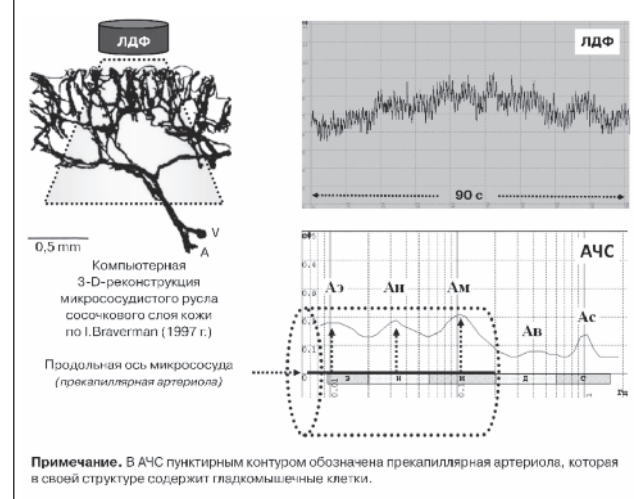


Рис. 2. Комплексное исследование функционального состояния МЦР.

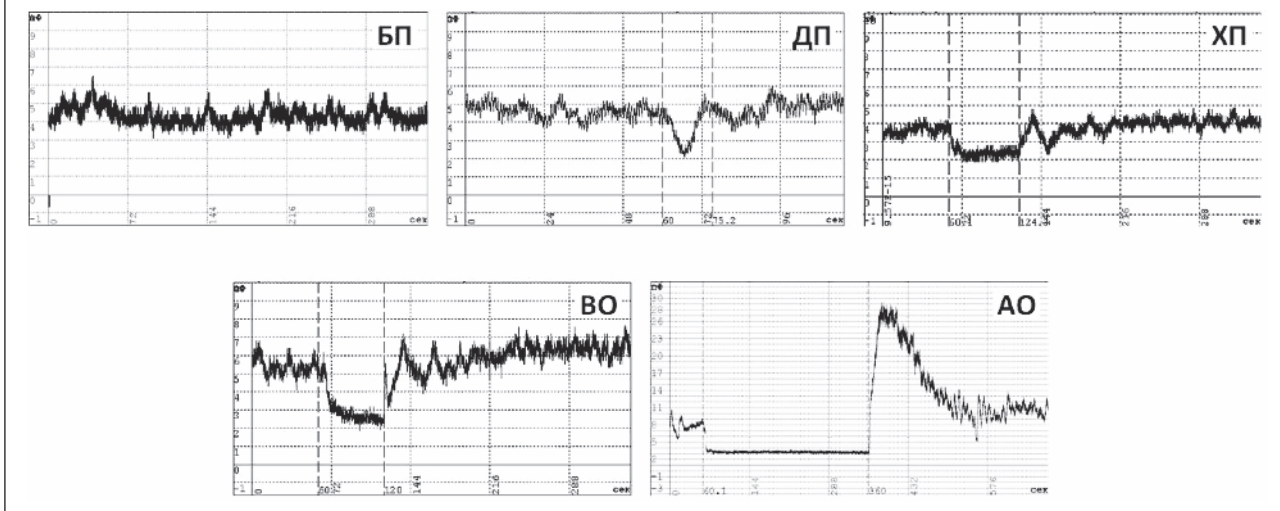
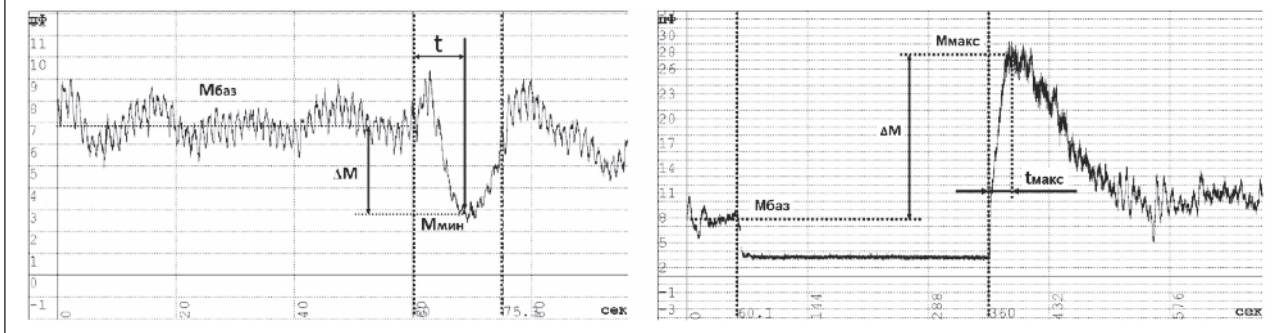


Рис. 3. Расчет показателей констрикторного ответа и дилататорного резерва МЦР кожи.



ренным во время КПОС. И при ЛАГ-ВПС, и при ХТЭЛГ были характерные выраженные изменения параметров гемодинамики по данным КПОС. Отмечено достоверно более существенное повышение СДЛА, среднего и диастолического давления в ЛА (ДЛА<sub>ср</sub> и ДДЛА), насыщения кислородом смешанной венозной крови (SvO<sub>2</sub>) у пациентов с ЛАГ-ВПС.

Для выявления функциональных особенностей микроциркуляции первым этапом мы провели оценку всех групп: ЛАГ-ВПС, ХТЭЛГ и ГК (табл. 2). Из полученных результатов видно, что пациенты с ЛАГ-ВПС от здоровых добровольцев отличались по уровню диастолического АД (ДАД), а группа ХТЭЛГ отличалась от ГК по ЧСС и ЧДД на 10-й минуте периода адаптации. При изучении вазомоторной активности различных механизмов модуляции кровотока найдены достоверные различия у пациентов с ЛАГ-ВПС: амплитуда миогенного кровотока была выше по сравнению с группой ХТЭЛГ, амплитуда веноулярных колебаний значимо выше по сравнению с амплитудой у здоровых добровольцев, а амплитуда пульсовых колебаний кровотока больше по сравнению с другими группами. Сатурация кислорода при пульсоксиметрии была значимо ниже у больных ЛАГ-ВПС по сравнению с другими группами и ниже в группе ХТЭЛГ по сравнению с ГК.

В ходе проведения констрикторных проб достоверные различия получены в виде степени увеличения времени достижения констрикции в группе ХТЭЛГ по сравнению с другими группами, в группе ЛАГ-ВПС по сравнению с ГК при активации симпатической нервной системы (ДП); увеличения времени достижения констрикции при ХП выше в группе ХТЭЛГ по сравнению с результатами в ГК; снижении перфузии при развитии веноулярного констрикторного рефлекса при венозной окклюзии в группе ЛАГ-ВПС по сравнению с группой ХТЭЛГ и с тенденцией к достоверности со здоровыми добровольцами.

Дилататорный резерв был достоверно ниже в группе ЛАГ-ВПС на продукты ишемического метаболизма по сравнению с ГК (АО).

### Обсуждение

В нашей пилотной работе мы сравнивали показатели микроциркуляторного кровотока по данным ЛДФ с функциональными тестами в системе БКК у пациентов с 2 разными формами ЛГ – ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ. Ожидаемо, мы получили достоверное отличие этих 2 групп по длительности периода с момента появления жалоб до верификации диагноза и длительности ЛГ с момента установления заболевания, так как ЛАГ-ВПС ассоциируется с врожденной патологией и возникает раньше, а ХТЭЛГ является приобретенной нозологией. На этом фоне оценка функционального статуса пациентов в группе ЛАГ-ВПС показывает, что дистанция Т6МХ недостоверно, но длиннее, а индекс одышки по Боргу ниже, чем в группе ХТЭЛГ, и все это при достоверно более тяжелых нарушениях в системе легочной циркуляции, по данным «золотого стандарта» диагностики ЛГ – КПОС: более высокие цифры СДЛА, ДЛА<sub>ср</sub>, ДДЛА. Процент насыщения кислородом смешанной венозной крови (SvO<sub>2</sub>) у пациентов с ЛАГ-ВПС достоверно выше в сравнении с группой ХТЭЛГ, что обусловлено наличием системно-легочного шунтирования и смешивания артериальной и венозной крови в полостях сердца.

При сравнении уровня базальной перфузии мы не выявили различий, но вот в функциональном состоянии регуляторных механизмов на уровне резистивных микрососудов кожи в системе БКК в сравнении групп ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ как между собой, так и со здоровыми добровольцами есть существенные различия. По результатам анализа АЧС колебаний кровотока мы получили в группе ЛАГ-ВПС относительно группы ХТЭЛГ достоверно более высокие значения амплитуды миогенных (0,1 Гц) вазомо-

Таблица 1. Клиническая характеристика и функциональный статус пациентов с ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ

Показатели	Группа ЛАГ-ВПС (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)	p
Возраст, лет	41,6±15,8	48,8±14,2	0,12
Пол, м/ж	2(8%)/23(92%)	6(24%)/19(76%)	0,19
ФК, I/II/III (n)	4(16,0%)/9(36,0%)/12(48,0%)	3(12%)/7(28%)/15(60%)	0,69
ФК, M±m	2,32±0,75	2,48±0,73	0,78
Длительность симптомов до верификации диагноза, годы	1,27±0,52	1,51±0,47	0,06
Длительность ЛГ, годы	3,78±1,85	0,81±0,38	<b>0,0000001</b>
ТБМХ, м	355,8±93,2	325±132	0,47
Индекс по Боргу, баллы	3,12±1,01	3,76±1,2	0,11

Таблица 2. Параметры ЭхоКГ и гемодинамические параметры по данным КПОС

Показатели	Группа ЛАГ-ВПС (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)	p
<i>Трансторакальная ЭхоКГ</i>			
СДЛА, мм рт. ст.	84,92±26,83	76,0±22,04	0,16
Ствол ЛА, см	3,31±0,69	3,19±0,50	0,52
Объем ПП, мл	21,55±6,40	22,69±7,71	0,86
ПЗР ПЖ, см	3,84±0,68	3,62±0,75	0,20
КДР ЛЖ, см	4,18±0,62	4,47±0,66	0,11
<i>Катетеризация правых отделов сердца</i>			
СДЛА, мм рт. ст.	93,16±23,03	77,76±23,90	<b>0,04</b>
ДДЛА, мм рт. ст.	40,44±16,0	26,88±11,01	<b>0,003</b>
ДЛА <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	63,52±17,97	46,80±17,2	<b>0,001</b>
ДЗЛА <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	6,38±2,37	5,92±1,82	0,48
ДПП <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	7,01±3,28	7,40±3,96	0,62
SaO <sub>2</sub> , %	93,17±5,03	95,04±3,62	0,31
SvO <sub>2</sub> , %	63,45±7,03	57,04±7,85	<b>0,006</b>
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,17±0,47	1,96±0,53	0,21
УО, мл	49,62±5,08	47,84±15,09	0,22
ОЛСС, дин×см <sup>-5</sup>	1674,0±697,53	1797,40±862,29	0,71

**Примечание.** ПЗР – переднезадний размер, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем, ОЛСС – общее легочно-сосудистое сопротивление.

ций прекапиллярных артериол. Именно миогенное сопротивление на уровне прекапиллярного сфинктера является последним звеном контроля кровотока непосредственно перед обменными сосудами – капиллярами. Миогенные вазомоции отчетливо проводятся в капиллярное русло кожи человека [17], а их амплитуда положительно взаимосвязана с числом функционирующих капилляров [18]. Если представить нулевое значение амплитуды в АЧС за продольную ось микрососуда, а усредненные по времени значения амплитуды в тонусформирующих диапазонах (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) за стенку микрососуда, то становится вполне очевидным, что чем больше амплитуда, тем больше величина просвета микрососуда и наоборот (см. рис. 1). Таким образом, пациенты с ЛАГ-ВПС демонстрируют более низкий базальный тонус миоцитов прекапиллярных артериол, что способствует поступлению большего количества крови непосредственно в капилляры.

Каков же механизм выявленного феномена? Тонус и сократительная активность гладкомышечных клеток на прекапиллярном уровне регулируются гистомеханическими, гистометаболическими и кислородзависимыми механизмами. Учитывая тот факт, что в группе ЛАГ-ВПС

по данным пульсоксиметрии за счет системного шунтирования отмечается достоверно более низкий уровень насыщения крови O<sub>2</sub> и относительно группы ХТЭЛГ ( $p < 0,05$ ), и относительно ГК ( $p < 0,005$ ), можно выдвинуть предположение, что низкий тонус гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол обусловлен функционированием именно кислородзависимого механизма регуляции, хотя достоверных корреляционных взаимосвязей между сатурацией и тонусом миоцитов мы не получили.

Можно говорить о наличии недостоверного тренда к увеличению амплитуды эндотелиальных и нейрогенных вазомоций. Совокупное действие всех трех тонусформирующих механизмов (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) приводит к достоверному ( $p < 0,05$ ) увеличению амплитуды пульсовых колебаний кровотока (Ac) и относительно группы ХТЭЛГ, и относительно группы контроля, что позволяет косвенно судить в данном случае об увеличении просвета крупных (>30 мкм), глубже расположенных артериол. Итоговый результат: увеличение объема притекающей артериальной крови в обменное звено позволяет в условиях гипоксии поддерживать тканевой гомеостаз на должном уровне – механизм компенсации.

Таблица 3. Параметры гемодинамических показателей, базальной перфузии и функциональных проб по данным ЛДФ больных ЛАГ-ВПС, ХТЭЛГ и ГК.

Показатели	Группа ЛАГ-ВПС (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)	ГК (n=25)	$p_1$	$p_2$	$p_3$	
САД, мм рт. ст.	108,4±10,58	114,2±12,9	114,0±20,79	0,11	0,35	0,96	
ДАД, мм рт. ст.	65,6±5,83	70,4±7,9	70,8±9,54	<b>0,02</b>	0,70	0,97	
ЧСС, уд/мин	71,08±5,13	71,6±7,8	64,36±6,98	0,69	0,97	<b>0,0007</b>	
ЧДД, в минуту	18,6±2,17	18,2±2,5	16,76±3,11	0,92	0,65	<b>0,03</b>	
$T_{\text{кожи}}$ (С)	33,26±1,65	32,79±1,64	33,38±0,96	0,28	0,91	0,25	
М, пф	6,01±2,40	5,56±2,61	5,48±2,13	0,38	0,56	0,79	
Аэ, пф	0,45±0,64	0,29±0,21	0,27±0,16	0,13	0,17	0,96	
Ан, пф	0,42±0,37	0,34±0,27	0,34±0,15	0,24	0,48	0,27	
Ам, пф	0,49±0,43	0,26±0,16	0,26±0,17	<b>0,01</b>	0,17	0,99	
Ав, пф	0,24±0,33	0,14±0,09	0,13±0,07	0,45	<b>0,03</b>	0,08	
Ак, пф	0,14±0,08	0,12±0,07	0,11±0,05	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>	0,61	
SO <sub>2</sub> , %	90,07±6,10	94,76±2,5	97,23±1,06	<b>0,04</b>	<b>0,003</b>	<b>0,0004</b>	
ДП	ΔМ, %	38,84±23,25	37,68±15,31	37,72±16,52	0,73	0,13	0,96
	t, с	10,04±1,32	10,2±1,91	8,60±1,92	<b>0,007</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>
ХП	ΔМ, %	54,2±15,96	47,3±24,24	42,10±17,88	0,20	0,96	0,96
	t, с	64,08±53,99	59,6±33,4	38,16±20,09	0,93	0,46	<b>0,04</b>
ВО	ΔМ, %	62,46±19,84	48,8±17,9	45,16±17,93	<b>0,006</b>	<b>0,06</b>	0,44
	t, с	77,84±32,39	62,1±38,1	59,48±29,79	0,14	0,27	0,21
АО	ΔМ, %	287,24±113,05	348,7±167,4	340,16±88,78	0,20	<b>0,02</b>	0,50
	t, с	18,88±10,81	22,1±15,9	19,73±8,89	0,49	0,10	0,80

Примечание:  $p_1$  – р ЛАГ-ВПС/ХТЭЛГ,  $p_2$  – р ЛАГ-ВПС/ГК,  $p_3$  – р ХТЭЛГ/ГК.

Увеличивается приток, должен увеличиваться и отток. И здесь мы получили вполне закономерное достоверное увеличение амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока (Ав) в группе ЛАГ-ВПС (см. табл. 3), которые отражают степень веноулярного полнокровия. Анатомически веноулярный отдел через систему магистральных вен связан с правыми отделами сердца, и мы между истоками системы возврата крови (Ав) и размерами ПП по данным ЭхоКГ выявили достоверную положительную взаимосвязь –  $r=0,48$  ( $p=0,02$ ). Это позволяет говорить о том, что на итоговую величину Ав влияет не только увеличение притока крови, но и состояние системы оттока крови в целом.

На фоне более благополучного исходного состояния (снижение тонуса прекапиллярных артериол) у больных ЛАГ-ВПС отмечается достоверное уменьшение дилататорного резерва МЦР в ответ на постокклюзионную реактивную гиперемия. Можно предположить, что возможности дилататорного резерва лимитируются степенью веноулярного полнокровия, хотя достоверных взаимосвязей между данными параметрами мы не выявили. Несмотря на снижение дилататорного ответа, скорость его развития (t) сопоставима с другими группами, что свидетельствует о сохранении у данной группы пациентов чувствительности на регуляторное действие продуктов ишемического метаболизма и изменения параметров кровотока.

Констрикторная активность микрососудов при активации симпатической нервной системы при дыхательной пробе (ДП) у пациентов обеих групп сопоставима с группой контроля, но время развития констрикторного ответа достоверно удлинено. При активации симпатической системы в ответ на холодное воздействие величина констрикторного ответа в группах также сопоставима со здоровыми, а время развития удлинено относительно здоровых лиц только в группе ХТЭЛГ. Кон-

стрикторная реакция прекапиллярных артериол без вовлечения симпатической системы (ВО) демонстрирует достоверные различия в группах. Пациенты с ХТЭЛГ относительно ГК достоверно не отличались ни по одному из параметров, а пациенты с ЛАГ-ВПС продемонстрировали достоверно более высокий констрикторный ответ. При нарушении венозного оттока давление в капиллярах и прекапиллярных артериолах растет, что приводит к миогенному ауторегуляторному сокращению по закону Остроумова–Бейлиса, предохраняя обменное звено от чрезмерного повышения давления. Данный веноартериолярный констрикторный рефлекс еще иногда называют противоотечным. Известно, что степень укорочения мышечной клетки зависит от величины ее исходного тонуса и чем тонус ниже, тем выше степень укорочения. Вероятнее всего, функционированием именно данного механизма ауторегуляции и можно объяснить более высокие значения констрикторного ответа при ВО у больных ЛАГ-ВПС. Между амплитудой миогенных вазомоций (величиной миогенного тонуса) и степенью констрикторного ответа при ВО выявляется слабая достоверная положительная корреляционная взаимосвязь ( $r=0,27$ ;  $p=0,017$ ) для всей группы ( $n=75$ ).

#### Выводы

1. У пациентов ХТЭЛГ определяется удлинение времени развития сосудистых реакций при симпатико-опосредованных констрикторных стимулах (ДП, ХП) при отсутствии значимых изменений функционального статуса микрососудистого русла системы БКК.

2. У пациентов с ЛАГ-ВПС снижение базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол в системе БКК можно расценивать как проявление ауторегуляторной реакции на системную гипоксию.



## Литература/References

- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl/ 25): D34–41.
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Тер. архив*, 2014, 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Ter. arkhiv*, 2014, 9: 4–23. [in Russian]
- Wilkins H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154 (Suppl. 1): S54–60.
- Beghetti M, Galie N, Bonnet D. Can “inoperable” congenital heart defects become operable in patients with pulmonary arterial hypertension? Dream or reality? *Congenit Heart Dis* 2012; 7: 3–11.
- Lekakis J, Abraham P, Balbarini A et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18 (6): 775–89.
- Peled N, Bendayan D, Shitrit D et al. Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008; 102 (12): 1791–6.
- Nakamura M, Yoshida H, Naganuma Y et al. Peripheral vasodilatory dysfunction in adult patients with congenital heart disease and severely elevated pulmonary vascular resistance. *Angiology* 2002; 53 (6): 715–20.
- Pedersen CM, Schmidt MR, Mortensen B et al. Preserved flow-mediated dilation in adults with cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 965–70.
- Ciftel M, Simsek A, Turan O et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in children with irreversible pulmonary hypertension due to congenital heart disease. *AnnPediatr Card* 2012; 5: 160–4.
- Almond N. *Laser Doppler flowmetry: Theory and practice*, Laser Doppler. London, Los Angeles, Nicosia, Med-Orion Publishing Company, 1994; p. 17–31.
- Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46: 1230–9.
- Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after b1-blockade treatment. *Microvasc Res* 2008; 76: 224–32.
- Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека. *Рег. кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12: 15–25. / Fedorovich AA. Neinvazivnaia otsenka vazomotornoi i metabolicheskoi funktsii mikrosudistogo endoteliia v kozhe cheloveka. *Reg. krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia*. 2013; 12: 15–25. [in Russian]
- Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation* 1997; 4 (3): 329–40.
- Stefanovska A, Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics* 1999; 40 (1): 31–5.
- Borgos J. Principles of instrumentation: Calibration and technical issues. *Laser Doppler*. London – Los Angeles – Nicosia: Med-Orion Publishing Company 1994: 3–16.
- Meyer MF, Rose CJ, Holmann JO et al. Impaired 0.1-Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes. *Microvasc Res* 2003; 65 (2): 88–95.
- Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Федорович А.А. и др. Колебательный контур регуляции числа функционирующих капилляров. *Рег. кровообращение и микроциркуляция*. 2006; 3: 54–8. / Krupatkin A.I., Sidorov V.V., Fedorovich A.A. i dr. Kolebatel'nyi kontur regulatsii chisla funktsioniruiushchikh kapillarov. *Reg. krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia*. 2006; 3: 54–8. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Долгова Екатерина Викторовна** – аспирант отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: doctordolgova1@gmail.com

**Федорович Андрей Александрович** – канд мед. наук, ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Мартынюк Тамара Витальевна** – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Рогоза Анатолий Николаевич** – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Чазова Ирина Евгеньевна** – академик РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК

# Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом

Ю.В.Жернакова<sup>✉</sup>, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Распространенность сахарного диабета (СД) в настоящее время носит характер пандемии, в том числе и в России. Смертность больных СД напрямую связана с развитием макроваскулярных осложнений, успешная профилактика которых зависит от комплексного подхода к выявлению и коррекции всех модифицируемых факторов риска, включенных в индексы риска. По мнению большинства экспертов, ключевыми моментами в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД являются достижение целевых цифр артериального давления и показателей липидного обмена, в том числе с использованием немедикаментозных методов лечения. Вместе с тем появление новых данных о возможностях сахароснижающей терапии, в частности эмпаглифлозина, влиять на сердечно-сосудистые исходы, несомненно, внесет коррективы в наше представление об управлении сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с СД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, управление рисками, дислипидемия, эмпаглифлозин.

<sup>✉</sup>juli001@mail.ru

**Для цитирования:** Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом. Системные гипертензии. 2016; 13 (3):

Yu.V.Zhernakova<sup>✉</sup>, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiologic Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Prevalence of diabetes mellitus (DM) is a version of pandemic, in Russia as well, nowadays. Mortality of patients suffering from DM is associated with the development of macrovascular complications and successful prevention of these complications depends on the complex approach to identify and to correct all modifiable risk factors, included in risk indexes. According to many experts' point of view, key moments in reducing the risk of cardiovascular complications in patients with DM are to achieve target blood pressure and target levels of lipid metabolism, including the application of non-drug therapies. However, the appearance of new data concerning the possibility of antihyperglycemic therapy, no doubt, will change our point of view on managing cardiovascular risk in patients with DM, in particular empagliflozin, which can influence on cardiovascular outcomes.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus, risk management, dyslipidemia, empagliflozin.

<sup>✉</sup>juli001@mail.ru

**For citation:** Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3):

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире продолжает расти, в 2015 г. количество пациентов с СД составило около 415 млн человек, более 95% из них страдают СД типа 2 (СД 2). Кроме того, еще 318 млн человек имеют факторы, определяющие риск развития СД в будущем, в частности, нарушение толерантности к глюкозе [1]. Считается, что к 2040 г. это количество увеличится до 642 млн человек, при этом около половины из них не будут знать о своем диагнозе [1]. Еще одной характерной чертой является значительное «омоложение» заболевания – около 50% всех больных СД 2 в мире приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст 40–59 лет.

Количество больных СД в России, по мнению Международной диабетической федерации, достигает 12,1 млн человек. Официальные показатели Госрегистра больных СД гораздо ниже – 4 млн 045 тыс. пациентов, из них более 3,7 млн – пациенты с СД 2 [2]. Между тем, данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных коллективом Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в более чем 20 регионах РФ показали, что истинная распространенность СД, преимущественно за счет СД 2, выявляемого при активном скрининге, в 2–4 раза превышает регистрируемую по обращаемости и составляет около 9 млн человек. Таким образом, на каждого зарегистрированного пациента с СД 2 в нашей стране приходится 3–4 человека с не выявленным заболеванием.

Большая часть новых случаев СД 2 обусловлена распространением так называемого «западного» образа жизни – диетой с высоким содержанием насыщенных жиров, снижением физической активности, что неизбежно приводит к ожирению, формированию инсулинорезистентности (ИР), компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ), и в последующем к развитию СД 2. Объединение факторов риска, ассоциированных с ИР, в понятие «метаболический синдром» обусловлено формированием точки зрения о том, что сердечно-сосудистый риск (ССР) повышается

еще до развития СД 2, в то время как микроваскулярные осложнения (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) формируются на стадии значительного и устойчивого повышения уровня глюкозы крови. Эта концепция подчеркивает прогрессирующую природу СД 2 и ассоциированного с ним ССР, что свидетельствует о необходимости максимальной коррекции факторов, влияющих на риск развития осложнений СД, как можно раньше и на протяжении всего так называемого кардиометаболического континуума.

В ходе рандомизированных контролируемых исследований были получены достоверные данные о том, что интенсивный гликемический контроль снижает количество микроваскулярных осложнений СД [3–5], а также оказывает благоприятное влияние на частоту ССЗ, однако оно невелико и проявляется лишь спустя несколько лет [6, 7]. Вместе с тем, комплексный интенсивный контроль гликемии, артериального давления (АД) и дислипидемии сопровождается значимым снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [8].

Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения развиваются более чем у 60% пациентов с СД 2 и являются причиной смерти большинства больных [2, 11]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД 2 в 2–4 раза выше, а риск развития острого инфаркта миокарда – в 6–10 раз выше, чем в общей популяции больных [9]. При одинаковой выраженности ИБС у больных диабетом и без диабета у первых в 2–4 раза повышен риск летального исхода в ближайшем периоде после острого инфаркта миокарда [9]. Риск острого нарушения мозгового кровообращения у больных СД повышен в 4–6 раз [12]. Более 1/4 всех ишемических инсультов ассоциировано с СД.

В 50–80% случаев СД 2 сочетается с **артериальной гипертензией** (АГ) [10]. АГ сама по себе является мощным фактором риска развития ССО, а в сочетании с СД риск существенно увеличивается [14, 15]. Повышение систоли-

ческого АД на каждые 10 мм рт. ст. у больных СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20%. Наличие АГ при СД повышает риск не только макрососудистых (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая нефропатия, ретинопатия) осложнений. Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений при СД 2 и во многом определяет прогноз заболевания. АГ значительно увеличивает и без того повышенный риск заболеваемости и смертности у больных СД. У пациентов с АГ и СД 2 общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД без СД [16].

Основным звеном патогенеза АГ при СД служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная этим состоянием ГИ. Воздействуя на почки, гипоталамо-гипофизарную систему ГИ приводит к повышению активности симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению общего периферического сосудистого сопротивления, что и вызывает повышение уровня АД.

Инсулин также способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, таким образом, задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму.

Продолжается обсуждение вопроса о том, какой уровень АД при СД следует считать рекомендуемым. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) по СД 2 свидетельствуют о том, что снижение систолического АД как минимум до 140 мм рт. ст., а диастолического АД как минимум до 85 мм рт. ст. оказывает благоприятное влияние на риск ССО [17–20]. Более низкие значения систолического АД < 130 мм рт. ст. могут быть рекомендованы больным молодого возраста, больным с микроальбуминурией, а также больным с одним или более атеросклеротическими факторами риска, если они могут быть достигнуты без дополнительной фармакологической нагрузки для больного. Результаты наблюдений, проводимых в рамках Британского проспективного исследования сахарного диабета (UKPDS), свидетельствуют о том, что контроль АД (в отличие от контроля гликемии) оказывает более значительное влияние на сердечно-сосудистый исход, а отрицательные метаболические эффекты, наблюдаемые при лечении АГ у пациентов с СД, не имеют большого значения, как минимум в отношении макроваскулярных осложнений.

Сравнение сердечно-сосудистых исходов при приеме различных гипотензивных препаратов, специально разработанных для пациентов с СД, проводилось лишь в небольшом количестве исследований [17, 21, 22]. Тем не менее, в нескольких крупных РКИ было установлено, что блокада РААС путем назначения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) имеет особое значение, особенно при лечении АГ у пациентов с СД, имеющих высокий ССР [23, 24]. Представители данных групп лекарственных средств снижают активность РААС, как в плазме, так и в тканях, уменьшают активность симпатической нервной системы. Несомненное достоинство препаратов этих групп – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, указывающие на то, что ИАПФ и БРА повышают чувствительность тканей к инсулину и улучшают углеводный обмен. В метаанализе, включающем данные 22 РКИ с участием 143 153 пациентов без СД, была проведена оценка возможностей различных классов антигипертензивных препаратов предотвращать развитие СД. Лечение, начатое с применения БРА, ИАПФ, блокаторов кальциевых каналов или плацебо, было связано с более низким риском развития диабета по сравнению с лечением, начатым с мочегон-

ных средств. При этом лечение БРА сопровождалось наименьшим риском развития СД по сравнению со всеми препаратами; отношения шансов были: 0,57 ( $p=0,0001$ ) для БРА; 0,67 ( $p=0,0001$ ) для ИАПФ; 0,75 ( $p=0,002$ ) для блокаторов кальциевых каналов; 0,77 ( $p=0,009$ ) для плацебо; и 0,90 ( $p=0,30$ ) для  $\beta$ -адреноблокаторов [25]. Кроме того, длительное применение БРА и ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных (VAL-HeFT, VALIANT, MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT).

Уникальной структурой среди других БРА обладает телмисартан (Микардис®), который может выступать как частичный агонист PPAR- $\gamma$  [26]. Препараты, активирующие PPAR- $\gamma$  рецепторы, являются эффективными средствами для профилактики и лечения ИР и СД 2. Ни один из других доступных на рынке БРА не проявляет способности активировать PPAR- $\gamma$  в той же степени, как телмисартан. Способность блокировать АГ $_1$ -рецепторы и модулировать PPAR- $\gamma$  кроме снижения АД дает дополнительные преимущества, включающие повышение чувствительности к инсулину, улучшение липидного профиля, противовоспалительное и антиатерогенное действие. Эти свойства могут обеспечивать превосходную клиническую эффективность у пациентов с АГ и инсулинорезистентными состояниями, такими как метаболический синдром и СД 2.

В исследовании 188 пациентов с СД 2 и метаболическим синдромом, получавших лечение телмисартаном в дозе 40 мг/сут, было обнаружено улучшение гликемического и липидного контроля и метаболических показателей, связанных с метаболическим синдромом, в большей степени чем то, что наблюдалось при лечении ирбесартаном 150 мг/сут [27]. В ряде крупных исследований было установлено, что телмисартан уменьшает поражение органов-мишеней и эндотелиальную дисфункцию, артериальную ригидность, прогрессирование нарушений почечных функций у пациентов с СД 2, протеинурию и гипертрофию миокарда левого желудочка [28, 29].

**Дислипидемия** является одним из наиболее важных факторов риска развития ССО у больных СД 2. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от ИБС среди больных диабетом был прямо пропорционален концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность повышенного ХС ЛПНП у больных с метаболическим синдромом и СД составляла около 93% [30].

У больных СД могут наблюдаться различные аномалии липидного обмена, в том числе нарушение продукции и/или снижение катаболизма либо холестеринбогатых липопротеинов (ЛПНП и ЛПВП), либо триглицеридбогатых частиц (хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), ремнанты хиломикрон). Эти признаки не являются изолированными аномалиями, они обусловлены общими изменениями метаболизма. В результате ИР и недостаточной секреции инсулина нарушается постпрандиальная регуляция липидов, повышается уровень свободных жирных кислот в крови, увеличивается выработка ЛПОНП печенью и снижается их гидролиз липопротеинлипазой, что приводит к росту количества богатых триглицеридами циркулирующих липопротеидных частиц. Вторично снижается концентрация ХС ЛПВП из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП и хиломикроны в обмен на триглицериды.

Доказано, что уровень мелких плотных ЛПНП является независимым фактором риска ИБС. Высокой атерогенности мелких плотных ЛПНП способствуют малые размеры частиц, что облегчает их проникновение в сосудистую стенку через слой эндотелия, а также гипергликемия. Мелкие плотные ЛПНП характеризуются повышенной окисляемостью, в условиях окислительного стресса, характерного для СД, эта способность выражена еще ярче.

Активизируемые мелкими плотными ЛПНП макрофаги захватывают окисленные мелкие плотные ЛПНП и превращаются в обогащенные холестерином «пенистые» клетки. Мелкие плотные ЛПНП обладают также способностью активизировать процесс апоптоза гладкомышечных клеток, уменьшая их содержание в составе атеросклеротической бляшки. Таким образом, создаются условия для формирования особого типа атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием гладкомышечных клеток и повышенным содержанием в них активных макрофагов и большого липидного ядра. Это нестабильное образование состоит из эксцентрически расположенного липидного содержимого под тонкой рыхлой фиброзной оболочкой, которая может разорваться при высокой нагрузке [31]. Следствием такого рода бляшек является развитие при СД ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных поражений коронарных сосудов уже на ранних этапах формирования атеросклеротической бляшки [32].

Существуют убедительные данные об эффективности и механизме действия статинов в отношении профилактики ССО у больных СД 2 [33]. При проведении анализа результатов крупных РКИ во всех подгруппах, включающих больных СД, были зафиксированы преимущества назначения статинов с целью снижения уровня ХС ЛПНП и риска ССО [34]. Метаанализ, который включал в себя 14 РКИ с участием 18 686 пациентов с СД, средней длительностью наблюдения 4,3 года (за данный период было зарегистрировано 3247 клинически значимых сосудистых осложнений) показал, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением смер-

ности от всех причин на 9% и снижением частоты клинически значимых сосудистых осложнений на 21% (ОР 0,79; 99% ДИ 0,72–0,87;  $p < 0,0001$ ). Амплитуда изменений зависела от абсолютного снижения уровня ХС ЛПНП, причем между уровнем ХС ЛПНП и ССР наблюдалась прямая взаимосвязь, которая становилась явной при достижении порогового уровня ХС ЛПНП, равного 2,6 ммоль/л [35].

Интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП также может быть достигнуто на фоне терапии, включающей статин и эзетимиб, тем не менее, отсутствуют данные РКИ, подтверждающие, что использование данной комбинации оказывает значительное влияние на частоту ССО.

Согласно данным эпидемиологических исследований и ряда клинических исследований по статинам, уровень ХС ЛПВП обратно пропорционален риску ССЗ [36]. Снижение концентрации ХС ЛПВП ассоциировано с повышением концентрации триглицеридов, что часто наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом и/или СД. Тем не менее, целенаправленное повышение уровня ХС ЛПВП для профилактики ССЗ не подтвердило свою эффективность. В настоящее время представлены данные 2 РКИ, в которых применялись ингибиторы транспортного белка холестерина эфиров [37, 38], установлено, что попытка снижения ССР была неудачной, несмотря на повышение уровня ХС ЛПВП на 30–40%. Данные результаты могут частично объясняться аномальными функциональными свойствами частиц ЛПВП. Если это соответствует истине, простое увеличение количества частиц без улучшения их функции не будет оказывать влияния на ССР.

Данные крупных РКИ свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости статинов [39]. Нежелательные

**Таблица 1. Антигипертензивная терапия у больных СД**

Рекомендации*	Класс	Уровень
Всем пациентам с СД и АГ рекомендован контроль АД с целью снижения риска ССО	I	A
Пациентам с СД и АГ рекомендован индивидуальный подход к лечению, целевое АД при этом составляет менее 140/85 мм рт. ст.	I	A
Для достижения контроля АД рекомендовано назначение комбинированной гипотензивной терапии на старте лечения	I	A
Пациентам с СД и АГ, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии, рекомендован прием ингибиторов РААС (ИАПФ или АРА)	I	A
У пациентов с СД следует избегать одновременного приема двух ингибиторов РААС	III	B

\*Здесь и далее в табл. 2, 3: Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета, 2013.

**Таблица 2. Коррекция дислипидемии у больных СД**

Рекомендации*	Класс	Уровень
Назначение статинов рекомендовано пациентам с СД 2, относящимся к группе очень высокого риска (риск SCORE $\geq 10\%$ ), при этом целевой уровень ХС ЛПНП составляет $< 1,8$ ммоль/л ( $< 70$ мг/дл) или, как минимум, на $\geq 50\%$ ниже исходного значения в том случае, если целевой уровень не может быть достигнут	I	A
Назначение статинотерапии рекомендовано пациентам с СД 2, относящимся к группе высокого риска (риск SCORE $> 5 < 10\%$ ), при этом целевой уровень ХС ЛПНП составляет $< 2,5$ ммоль/л ( $< 100$ мг/дл)	I	A
До начала комбинированной терапии, предполагающей дополнительное назначение эзетимиба, следует рассмотреть возможность увеличения дозы статинов	IIa	C
С целью профилактики ССЗ при СД 2 не рекомендуется использование препаратов, повышающих уровень ХС ЛПВП (фибраты, никотиновая кислота)	III	A

**Таблица 3. Контроль гликемии при СД**

Рекомендации*	Класс	Уровень
Степень снижения уровня гликемии должна определяться индивидуально, с учетом стажа СД, сопутствующих заболеваний и возраста	I	C
С целью снижения риска микроваскулярных осложнений при СД 2 рекомендован тщательный контроль гликемии с целью достижения целевого уровня $HbA_{1c}$ , близкого к норме ( $< 7,0\%$ или $< 53$ ммоль/моль)	I	A
Следует считать, что целевой уровень $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ ( $\leq 53$ ммоль/моль) способствует профилактике ССЗ при СД 1 и СД 2	IIa	C
Метформин следует считать препаратом первого выбора у пациентов с СД 2 с учетом исходной оценки функции почек	IIa	B

явления, за исключением мышечных симптомов, встречаются редко. Вместе с тем, результаты метаанализа, в который были включены 91 140 пациентов, свидетельствуют о том, что прием статинов ассоциирован с риском дебюта СД 2 (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,0–1,2; I2 – 11%), который повышается с возрастом [40]. Результаты другого метаанализа 5 исследований по статинам показали, что риск дебюта СД повышается при использовании высоких доз статинов (80 мг/сут atorвастатина или симвастатина) (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,04–1,22; I2 – 0%), по сравнению со средними дозами (20 мг симвастатина или 40 мг правастатина) [41]. В группе интенсивной терапии было зафиксировано 2 дополнительных случая дебюта СД на 1 тыс. пациенто-лет, в то время как количество ССО было на 6,5 случая меньше. Согласно данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, выраженное снижение риска ССО четко преобладает над незначительным повышением риска развития СД [41, 42]. Дополнительные данные, подтверждающие безопасность статинов, были получены в ходе метаанализа 27 рандомизированных исследований. Представленные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, имеющих 5-летний риск значимых сосудистых осложнений менее 10%, при снижении уровня ХС ЛПНП на каждые 1 ммоль/л наблюдается абсолютное снижение риска на 11 случаев в течение 1 тыс. пациенто-лет и это не сопровождается повышением частоты случаев онкологических заболеваний или смерти от других причин. Данное преимущество перекрывает все известные недостатки статинотерапии [43].

**Контроль гликемии.** Несмотря на наличие выраженной взаимосвязи между уровнем гликемии и микроваскулярными осложнениями, ситуация в отношении макроваскулярных поражений остается менее ясной. Уровень гипергликемии, соответствующий верхней границе нор-

мального диапазона, с незначительным повышением гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) [16, 44], ассоциирован с дозозависимым повышением ССР. Тем не менее, остается неустановленной степень влияния нормализации гликемии на ССР, существующие результаты РКИ не дают четкого ответа на данный вопрос. При этом необходимо учитывать ряд факторов, в том числе наличие большого количества сопутствующих заболеваний при длительном стаже СД 2 и комплексный фенотип риска, который формируется под воздействием ИР.

Метаанализ сердечно-сосудистых исходов, проведенный на основании результатов исследований VADT, ACCORD и ADVANCE, средняя продолжительность наблюдения в которых составила около 4 лет, продемонстрировал отсутствие значимого снижения ССО у пациентов, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на ~1% было ассоциировано с относительным снижением риска только на 15% для инфаркта миокарда без летального исхода, преимущества в отношении риска инсульта или смертности от всех причин отсутствовали [45]. Тем не менее, по-видимому, у пациентов с небольшим стажем СД, низким уровнем HbA<sub>1c</sub> на момент рандомизации и отсутствием ССЗ в анамнезе использование стратегии интенсивной сахароснижающей терапии имело более благоприятный эффект. Это подтверждается в исследовании ORIGIN, в котором не было получено данных о преимуществах или недостатках в отношении кардиоваскулярных конечных точек при раннем назначении инсулинотерапии. Это свидетельствует о необходимости индивидуального подхода в отношении возможности интенсивного гликемического контроля, при этом необходимо учитывать возраст, стаж СД и наличие ССЗ в анамнезе.

Что касается долгосрочных эффектов гликемического контроля, то при использовании интенсивной терапии в



**С 1 марта 2011 года  
цена на Микардис® 80 мг  
и МикардисПлюс®  
снижена в 2 раза!**

**Доказанная защита Ваших пациентов с АГ  
и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений<sup>1</sup>**

Пациентам с:

- сахарным диабетом
- периферическим атеросклерозом
- метаболическим синдромом
- поражением органов-мишеней<sup>1</sup>



**Максимальная ЗАЩИТА органов-мишеней,  
контроль АД в течение 24 часов**

**Программа ONTARGET: крупнейшее глобальное исследование с сартаном (более 25 000 пациентов, 5,5 года)<sup>1</sup>**

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®. Торговое название: Микардис® (Micardis®). Регистрационный номер: П N015387/01 от 15.12.2009 г. Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan). Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата, непереносимость фруктозы, беременность и период лактации, обструкция желчевыводящих путей, тяжелые нарушения функции печени. Из-за отсутствия данных не применять у детей и подростков.

**Взаимодействие:** Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие клинически значимые взаимодействия не установлены. Микардис® противопоказан к применению во время беременности.

**Противопоказано** применение Микардиса во время грудного вскармливания, так как неизвестно, выделяется ли препарат с молоком матери.

**Дозировка и назначение:** Взрослые: рекомендуемая доза Микардиса — 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в день (см. раздел «Способ применения и дозы»).

**Пожилые:** препарат назначается в обычной дозе. **Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности:** рекомендуемая доза — 1 таблетка препарата Микардис® 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД.

**Побочное действие:** головная боль, головокружение, утомляемость, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательных путей (в т. ч. фарингит, синусит, бронхит), кашель, выраженное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, тошнота, диспепсия, диарея, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в пояснице, симптомы, подобные тендиниту, периферические отеки, инфекции мочевыводящей системы, гиперкреатинемия, кожная сыпь и др.

**Форма выпуска:** таблетки по 40 и 80 мг. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту врача.

**МикардисПлюс® (MicardisPlus®).** Рег. номер: П N01595/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан 80 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг). Подробную информацию о препаратах см. в инструкции по медицинскому применению.

**Литература:** 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.

\* С 01.03.2011 г. контрактная цена на препараты Микардис® 80 мг и МикардисПлюс® снижена в 1,92 раза — до 630 руб. 00 коп.

© Микардис 40 мг, Микардис 80 мг, МикардисПлюс являются зарегистрированными торговыми марками ООО «Берингер Ингельхайм».

РЕКЛАМА

ООО «Берингер Ингельхайм»  
119049, Москва, Дюссельская ул., 29/9, стр. 1  
Телефон: (495) 411-7801

рамках исследования по лечению СД и его осложнений DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) значительного изменения частоты ССО также не наблюдалось [3], вместе с тем были достигнуты впечатляющие результаты по снижению риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений: риск развития диабетической ретинопатии снизился на 76%, нефропатии на 50% и нейропатии на 60%. Это побудило исследователей перевести группу больных, получавших стандартный режим инсулинотерапии, на интенсивный режим лечения. После этого наблюдение продолжили еще в течение 17 лет под названием EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Продолженное исследование носило не интервенционный, а наблюдательный характер, в результате чего HbA<sub>1c</sub> в обеих группах сравнялся на уровне 8%, т.е. улучшился в группе, ранее получавшей стандартное лечение, и ухудшился в группе, ранее получавшей интенсивную инсулинотерапию. Несмотря на ухудшение уровня HbA<sub>1c</sub> у больных, ранее получавших интенсивное лечение, риск развития микро- и макроальбуминурии по сравнению со стандартной группой был снижен на 59 и 84% соответственно, диабетической ретинопатии и нейропатии – более чем на 30% [46]. Более того, именно спустя 17 лет наблюдения в группе, ранее получавшей интенсивное лечение, впервые отмечено достоверное снижение на 57% частоты развития ССО, включающих инфаркт миокарда, мозговой инсульт и смерть от ССЗ [46].

В UKPDS, длившееся 20 лет (1977–1997 гг.) и затем продолженное в 10-летнем наблюдении (UKPDS-ptm) [47, 48], исходно включали больных СД 2 с впервые установленным диагнозом без ССО. В основной фазе исследования, также как и в исследовании DCCT, не было получено статистически значимой разницы по частоте ССО и смерти от всех причин между группами интенсивной и стандартной терапии, несмотря на разницу по HbA<sub>1c</sub> в 1%. В расширенной фазе исследования, несмотря на ухудшение контроля гликемии в группе интенсивного лечения, риск развития микрососудистых осложнений по-прежнему оставался достоверно ниже, чем в группе стандартного лечения. Более того, через дополнительные 10 лет наблюдения в «интенсивной» группе снижение риска развития инфаркта миокарда и смерти от всех причин впервые достигло достоверных различий (спустя 30 лет от начала исследования).

Таким образом, данные этих исследований свидетельствуют о возможности профилактики не только микро-, но и макрососудистых осложнений при СД. Однако ангиопротективный эффект проявляется спустя десятилетия и может сохраняться на протяжении долгих лет в случае, если целевой контроль гликемии начинается с дебюта заболевания и поддерживается как минимум в течение последующих 7–10 лет (метаболическая память).

Относительно недавно появился новый класс сахароснижающих препаратов – ингибиторы натрийзависимого

транспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2), представители которого препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах.

Представитель этого класса эмпаглифлозин (Джардинс®) – единственный препарат для лечения СД 2, который продемонстрировал снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий и смертности от ССЗ в исследовании EMPA-REG OUTCOMER, в котором приняло участие более 7000 пациентов из 42 стран с СД 2 и высоким риском ССЗ. Несмотря на то что исследование длилось в среднем только 3,1 года, эмпаглифлозин, который был добавлен к стандартной терапии (препараты, снижающие уровень глюкозы, препараты для лечения ССЗ, включая антигипертензивные средства и препараты для снижения уровня холестерина), продемонстрировал статистически значимое снижение (на 14%) риска трех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий первичной комбинированной конечной точки: смертности от ССЗ, нефатального инфаркта или нефатального инсульта. Кроме того, прием препарата эмпаглифлозин позволил снизить общий уровень смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38% и госпитализации по причине сердечной недостаточности на 35% [49]. При этом различия по частоте первичной конечной точке между группами стали статистически значимыми уже через несколько месяцев лечения. Подобные результаты получены впервые при исследовании сахароснижающих препаратов и сопоставимы с таковыми при исследовании ИАПФ и статинов. Вместе с тем механизмы, лежащие в основе влияния препарата на ССР, требуют дополнительно изучения.

Таким образом, пациенты с нарушениями углеводного обмена и тем более с установленным диагнозом СД нуждаются в ранней оценке степени риска, которая должна включать:

- оценку факторов риска (образ жизни, в том числе физическая активность, курение, АГ, дислипидемия и т.д.);
- выявление микроваскулярных и макроваскулярных поражений, дисфункции автономной нервной системы;
- выявление сопутствующих заболеваний (ИБС, сердечная недостаточность, нарушения ритма и т.д.) [50].

Успешная профилактика ССО зависит от комплексного подхода к выявлению и коррекции всех модифицируемых факторов риска, включенных в индексы риска. По мнению большинства экспертов, ключевыми моментами в снижении риска развития ССО у пациентов с СД являются достижение целевых цифр АД и показателей липидного обмена, в том числе с использованием немедикаментозных методов лечения. Вместе с тем появление новых данных о возможности сахароснижающей терапии, в частности эмпаглифлозина, влиять на сердечно-сосудистые исходы, несомненно, внесет коррективы в наше представление об управлении ССР у пациентов с СД.

#### Литература/References

- International Diabetes Federation Diabetes Atlas Update 2015. Seventh edition. Online version of IDF Diabetes Atlas: www.diabetesatlas.org
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 3 (18): 5–22. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiia. Sakharnyi diabet. 2015; 3 (18): 5–22. [in Russian]
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837–53.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 854–65.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643–53.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577–89.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580–91.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ 2006; 332: 73–8.
- Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). Blood Press 2011; 20: 348–54.
- Morrish NJ et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001; 44 (Suppl. 2): 14–21.
- Folsom AR et al. Hyperglycemia and Stroke Mortality Diabetes Care 1999; 22: 1077–83.
- Diabetes UK. Cardiovascular disease. www.diabetes.org.uk (accessed 19.04.07)
- Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. J Hypertens Suppl 2003; 21: 25–30.

15. Haffner S, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
16. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375 (9733): 2215–22.
17. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
18. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
19. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
20. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565–76.
21. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
22. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
23. Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091–6.
24. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18: 1671–75.
25. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007, Jan 20; 369 (9557): 201–7.
26. Pershad Singh H.A. New generation angiotensin II type 1 receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . *Drug Dev Res* 2006; 67: 687–97.
27. Derosa G et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin resistance, leptin and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Hypertens Res* 2006; 29: 849–56.
28. Bakris G, Burgess E, Davidai G et al. Influence of glycemic control on proteinuria in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy and hypertension: results of the AMADEO trial (poster 0601-P). Presented at the 67th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 2007.
29. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
30. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 6 (13): 4–11. / Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabollevanii v rossiiskoi populiatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 6 (13): 4–11. [in Russian]
31. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
32. Александров А.А. Статины и сахарный диабет: стабилизация «распадающихся» бляшек? *Consilium Medicum*. 2003; 9 (5): 8–13. / Aleksandrov A.A. Stiny i sakharnyi diabet: stabilizatsiia «raspadaushchikhsia» blyashek? *Consilium Medicum*. 2003; 9 (5): 8–13. [in Russian]
33. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of 40 000 patients. *Eur Heart J* 2011; 32: 1409–15.
34. Baigent C, Keech A, Kearney P et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
35. Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
36. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2144–50.
37. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–22.
38. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–99.
39. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–90.
40. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
41. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.
42. Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. *Lancet* 2010; 375: 700–1.
43. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–90.
44. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–40.
45. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–98.
46. Nathan David M. for the DCCT/EDIC Research group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.
47. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321 (7258): 405–12.
48. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
49. Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
50. Meisinger C, Heier M, von Scheidt W et al. Gender-Specific short and long-term mortality in diabetic versus non diabetic patients with incident acute myocardial infarction in the reperfusion era (the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2010; 106: 1680–4.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: juli001@mail.ru  
 Чазова Ирина Евгеньевна – академик РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34h@yandex.ru

# Этногенетические аспекты ожирения и нарушений углеводного обмена как факторов риска артериальной гипертензии

Т.А. Мулерова<sup>1,2</sup>, Д.П. Цыганкова<sup>1</sup>, Е.Н. Воропаева<sup>3</sup>, В.Н. Максимов<sup>3</sup>, М.Ю. Огарков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр-т Строителей, д. 5;

<sup>3</sup>ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

**Цель:** изучить ассоциации генов-кандидатов артериальной гипертензии (АГ) – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS с ожирением и нарушениями углеводного обмена с учетом этнической принадлежности.

**Материал и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабурза, п. Шерегеш Кемеровской области). Сплошным методом обследованы 1178 жителей указанных поселков, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше).

**Результаты.** В группе респондентов коренной национальности средние величины индекса Кетле, окружности талии и глюкозы крови натощак в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов АГ – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS оказались ниже, чем в группе обследованных некоренного этноса. В популяции шорцев была выявлена статистически значимая взаимосвязь индекса Кетле с генотипами гена ACE, в популяции некоренных представителей – с генотипами гена ADRA2B. В группе коренного этноса выявлена взаимосвязь окружности талии с полиморфизмом гена ACE. Независимо от национальной принадлежности выявлена ассоциативная связь данного показателя с полиморфизмом гена ADRA2B. Уровень глюкозы плазмы в популяции некоренного этноса был взаимосвязан с генотипами гена ADRA2B.

**Заключение.** Метаболические нарушения были выявлены реже в коренной этнической группе по сравнению с представителями некоренной национальности. В группе шорцев генотипы DD генов ACE и ADRA2B ассоциировались с ожирением, генотип 4a/4a гена eNOS – с абдоминальным ожирением. В группе некоренного этноса генотип CC гена MTHFR ассоциировался с абдоминальным ожирением, генотипы II гена ACE и DD гена ADRA2B – с нарушениями углеводного обмена.

**Ключевые слова:** этнос, факторы риска, гены-кандидаты, ассоциации, I/D-полиморфизм, ген эндотелиальной синтетазы.

✉mulerova-77@mail.ru

**Для цитирования:** Мулерова Т.А., Цыганкова Д.П., Воропаева Е.Н. и др. Этногенетические аспекты ожирения и нарушений углеводного обмена как факторов риска артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2016; 13 (3):

## Ethnogenetic aspects of obesity and disorders of carbohydrate metabolism as a risk factor of arterial hypertension

T.A. Mulerova<sup>1,2</sup>, D.P. Tsygankova<sup>1</sup>, E.N. Voropaeva<sup>3</sup>, V.N. Maksimov<sup>3</sup>, M.Yu. Ogarkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnoviy b-r, d. 6;

<sup>2</sup>Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, pr-t Stroitelei, d. 5;

<sup>3</sup>Institution of Internal and Preventive Medicine. 630089, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Borisa Bogatkova, d. 175/1

**Objective:** to explore the association of candidate genes of arterial hypertension ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR and eNOS with obesity and impaired glucose metabolism based on ethnicity.

**Materials and methods.** Clinical and epidemiological study of compactly living population in the remote areas of the Mountain Shoria (Orton, Ust-Kabyrza, Sheregesh settlements, Kemerovo region). 1178 residents of these settlements were surveyed with the help of continuous sampling method; the sample consisted of adults (18 years and older).

**Results.** In the group of respondents of the indigenous nationality averages Quetelet index, waist circumference and fasting blood glucose, depending on the polymorphism of candidate genes of arterial hypertension ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR and eNOS were lower than in non-indigenous ethnic group surveyed. In a population of Shor was found a statistically significant relationship with the body mass index of ACE gene genotypes in a population of non-indigenous representatives – with genotypes of ADRA2B gene. In the group of indigenous ethnic group revealed the relationship from ACE gene polymorphism. Regardless of nationality, found associative connection of the indicator polymorphism of ADRA2B gene. The level of plasma glucose levels in a population of non-indigenous ethnic group was correlated with genotypes of ADRA2B gene.

**Conclusion.** Metabolic abnormalities were detected less frequently in indigenous ethnic group compared with the non-indigenous. In Shor group ACE DD genotype and ADRA2B genes associated with obesity, the genotype 4a/4a eNOS gene – with abdominal obesity. In the group of non-indigenous ethnic group CC genotype of the MTHFR gene was associated with abdominal obesity, II genotype of ACE gene and DD ADRA2B gene – with impaired carbohydrate metabolism.

**Key words:** ethnicity, risk factors, candidate genes, association, I/D polymorphism, endothelial synthase gene.

✉mulerova-77@mail.ru

**For citation:** Mulerova T.A., Tsygankova D.P., Voropaeva E.N. et al. Ethnogenetic aspects of obesity and disorders of carbohydrate metabolism as a risk factor of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3):

### Введение

Важнейшее место в изучении артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время отводится эпидемиологическим исследованиям, позволяющим определить распространенность факторов риска. Ожирение и нарушения углеводного обмена относятся к факторам, способствующим развитию данного заболевания, и рассматриваются как медико-социальная и экономическая проблема современного общества [1, 2].

Известно, что наличие ожирения не только предшествует развитию остальных симптомов метаболического синдрома, но и увеличивает риск развития АГ в 3 раза [3]. Повышенный уровень артериального давления и ожирение взаимно потенцируют влияние на прогноз пациентов [4, 5]. Это обусловлено тем, что при данном метаболи-

ческом нарушении возникает ряд гемодинамических изменений: увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема и сердечного выброса при относительно нормальном сосудистом сопротивлении. Распределение жировой ткани в организме играет решающую роль в формировании патологии, ассоциированной с ожирением. Развитие АГ связано в первую очередь с висцеральной жировой тканью [6–8].

АГ в сочетании с нарушениями углеводного обмена ускоряет развитие ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности, мозговых осложнений, заболеваний периферических сосудов; создает у больных повышенный риск развития осложнений, инвалидности и преждевременной смерти [9]. В основе патогенеза АГ при углеводных нарушениях лежат инсулинорезистентность





**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

Небиволол 5 мг №14, 28  
**Небилет®**

## Высокоселективный $\beta_1$ -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами<sup>1,2</sup>

-  **Эффективное снижение АД<sup>3</sup>**
-  **Хорошая переносимость<sup>3</sup>**
-  **Способность улучшать метаболические показатели<sup>4</sup>**



**Один раз в сутки<sup>1</sup>  
Два механизма действия<sup>2</sup>  
Три показания: АГ, ИБС, ХСН<sup>1</sup>.**



**Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН:** небиволол 5 мг;

небиволол Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт ст); синдром слабости синусового узла, включая синоурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата). со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. **Со стороны ЖКТ:** тошнота, запор, диарея. **Со стороны ССС:** частых нет (нечасто: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно).

Список литературы:

1. Инструкция по применению от 03.04.2011 с внесенными изменениями от 04.06.2012
2. Brixius K. et al. / Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34:327-31
3. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
4. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>  
Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению от 03.04.2011 с внесенными изменениями от 04.06.2012

РЕКЛАМА

Одобрено 12.2015 RU\_Neb\_9\_2015

и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия. Взаимосвязь данных патологических процессов настолько очевидна, что можно прогнозировать в скором времени развитие АГ у лиц с гиперинсулинемией [10].

Несмотря на наличие тесной взаимосвязи ожирения, нарушений углеводного обмена и АГ, молекулярно-генетические основы перечисленных патологических процессов остаются не вполне определенными. Сложность изучения генетических механизмов мультифакториальных заболеваний заключается в большом количестве генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом и с факторами внешней среды [11, 12]. В последнее время активно изучается роль полиморфизма генов, кодирующих ферменты, гормоны и рецепторы основных нейрогуморальных систем. Наиболее интересными в этом плане представляются гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены ключевых симпатических рецепторов, гомоцистеинового обмена, эндотелиальной NO-синтазы. Имеющаяся противоречивость данных об ассоциации различных генотипов генов-кандидатов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, обусловлена тем, что значительная часть исследований проводилась без учета национальной характеристики и географического региона проживания [13, 14]. Именно поэтому на когортах малочисленных коренных народов с их характерным укладом жизни необходимо изучать роль генетической регуляции заболева-

ний сердечно-сосудистой системы, ее факторов риска и возможности передачи из поколения в поколение геномных маркеров, реализация эффектов которых опосредована образом жизни и влиянием окружающей среды.

**Цель исследования:** изучить ассоциации генов-кандидатов АГ – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS с ожирением и нарушениями углеводного обмена с учетом этнической принадлежности.

### Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабьрза, п. Шерегеш Кемеровской области). Данные регионы среднегогорья расположены на юге Западной Сибири. Предки шорцев занимались охотой, рыболовством, подсобным скотоводством, примитивным ручным земледелием, собирательством. В последние годы в связи с урбанизацией, изменением образа жизни и доступностью не характерных для отдельных территорий продуктов питания, значительно изменились устоявшиеся традиции в социальном и пищевом поведении, что могло привести к срыву складывающихся веками на уровне генотипа популяции метаболических и адаптационных механизмов у народностей изолированного проживания.

Сплошным методом на основании поименных списков обследованы 1178 жителей указанных поселков: 720 человек – представители коренной национальности (шорцы), 458 – представители некоренной национальности

**Таблица 1. Средние значения ИК в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах**

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		p (между этносами)	
	средние значения ИК, кг/м <sup>2</sup>	p (между генотипами)	средние значения ИК, кг/м <sup>2</sup>	p (между генотипами)		
<b>Ген ACE</b>						
II	27,4±0,8	0,453	0,944	23,3±0,3	0,003	0,0001
ID	28,2±0,7			24,9±0,4		
DD	27,3±1,0	0,446		25,7±0,8	0,344	0,198
<b>Ген ADRB1</b>						
AA	27,8±0,6	0,838	0,731	24,1±0,3	0,586	0,0001
AG	27,6±1,0			24,4±0,4		
GG	26,8±2,8	0,792		24,5±1,0	0,917	0,479
<b>Ген ADRA2B</b>						
II	26,6±0,7	0,358	0,025	24,4±0,4	0,289	0,008
ID	27,9±1,0			23,8±0,4		
DD	28,9±0,8	0,460		24,9±0,5	0,077	0,0001
<b>Ген MTHFR</b>						
CC	28,2±0,6	0,228	0,604	24,2±0,3	0,775	0,0001
CT	26,9±0,8			24,4±0,5		
TT	29,1±1,7	0,237		25,8±1,9	0,430	0,226
<b>Ген eNOS</b>						
4b/4b	27,4±0,5	0,427	0,198	24,4±0,3	0,417	0,0001
4b/4a	28,2±1,0			23,9±0,6		
4a/4a	29,9±2,4	0,405		26,9±2,3	0,182	0,440

**Таблица 2. Распространенность ожирения в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах**

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					p
	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	
<b>Ген ACE</b>											
II	14	30,4	0,557	0,88	0,42–1,83	17	9,6	0,028	0,50	0,27–0,93	0,0003
ID	32	36,8	0,418	1,30	0,68–2,47	28	15,6	0,371	1,29	0,73–2,29	0,0001
DD	11	31,4	0,726	0,86	0,39–1,92	10	25,0	0,031	2,31	1,05–5,04	0,207
<b>Ген ADRB1</b>											
AA	40	34,8	0,286	1,51	0,70–3,23	29	14,0	0,925	1,02	0,58–1,81	0,0001
AG	11	26,2	0,325	0,67	0,30–1,47	20	13,1	0,721	0,89	0,49–1,62	0,039
GG	1	25,0	0,752	0,69	0,07–6,82	6	16,2	0,662	1,22	0,48–3,09	0,657
<b>Ген ADRA2B</b>											
II	28	37,3	0,245	1,47	0,76–2,85	11	9,7	0,153	0,60	0,29–1,21	0,0001
ID	15	24,2	0,069	0,52	0,25–1,05	22	11,6	0,269	0,72	0,40–1,29	0,016
DD	10	40,0	0,397	1,45	0,60–3,50	21	22,3	0,005	2,34	1,28–4,29	0,074
<b>Ген MTHFR</b>											
CC	32	33,3	0,946	0,97	0,50–1,90	42	13,8	0,997	0,99	0,51–1,95	0,0001
CT	16	31,4	0,692	0,86	0,42–1,76	11	12,8	0,755	0,89	0,43–1,81	0,008
TT	6	42,9	0,440	1,54	0,50–4,70	2	25,0	0,355	2,11	0,41–10,7	0,402
<b>Ген eNOS</b>											
4b/4b	32	30,5	0,373	0,70	0,36–1,37	43	13,9	0,917	1,03	0,52–2,06	0,0001
4b/4a	17	34,7	0,753	1,11	0,55–2,26	11	13,1	0,829	0,92	0,45–1,87	0,003
4a/4a	5	50,0	0,236	2,14	0,59–7,74	1	20,0	0,687	1,56	0,17–14,3	0,264

(90% из них русские). Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% – мужчины, 66,5% – женщины. Средний возраст мужчин составил 47,8±1,0 года у шорцев и 46,9±1,5 – у некоренных жителей (p=0,595); женщин – 48,5±0,7 и 50,7±0,9 года (p=0,054) соответственно.

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (2010 г.). Антропометрическое исследование включало измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ). Рассчитывали индекс Кетле (ИК). Согласно классификации ВОЗ (1997 г.), ожирение определяли при ИК≥30,0 кг/м<sup>2</sup>. Критериями абдоминального ожирения считали ОТ>94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак. В группу респондентов с нарушениями углеводного обмена включали лиц с нарушенной гликемией натощак (глюкоза плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л), лиц с нарушением толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста 7,8 ммоль/л и более и менее 11,1 ммоль/л), лиц с сахарным диабетом типа 2 (глюкоза плазмы натощак 7,0 ммоль/л и более, или через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста 11,1 ммоль/л и более, или случайного определения 11,1 ммоль/л и более).

Выделение ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск). Полиморфизмы генов ACE (I/D), ADRB1 (Ser49Gly, A/G,

rs1801252) ADRA2B (I/D), MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) и eNOS (4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции по следующему методикам: A.Snapir, 2003; S.Salimi, 2006; J.Lima, 2007).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ<sup>2</sup> Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при p<0,05. При сравнении данных определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

**Результаты**

Метаболические нарушения в группе шорцев были выявлены статистически значимо реже по сравнению с группой некоренных представителей: ожирение – 16,1% против 38,7% (p=0,0001), абдоминальное ожирение – 37,2% против 55,9% (p=0,0001), различные нарушения углеводного обмена – 34,0% против 51,3% (p=0,0001) соответственно.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений ИК в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS. В группе респондентов коренной национальности средние величины данного показателя оказались ниже, чем в группе обследованных некоренного этноса (табл. 1). В популяции шорцев была выявлена статистически значимая взаимосвязь ИК с генотипами гена ACE. Так носители гомозиготного аллеля D и гетерозиготного генотипа ID данного гена имели более высокие средние значения индекса массы тела (25,7±0,8 кг/м<sup>2</sup>) и (24,9±0,4 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с носителями генотипа II (23,3±0,3 кг/м<sup>2</sup>; p=0,006 и p=0,003) соответственно. В популяции некоренных представителей данный показатель был взаимосвязан с генотипами гена ADRA2B. Статистический анализ продемонстрировал более высокий ИК

Таблица 3. Средние значения ОТ в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		p (между этносами)	
	средние значения ОТ, см	p (между генотипами)	средние значения ОТ, см	p (между генотипами)		
<b>Ген ACE</b>						
II	90,8±2,1	0,971	0,183	79,4±0,8	0,004	0,0001
ID	90,9±1,7			83,0±0,9		
DD	86,3±2,4	0,128		86,4±2,0	0,095	0,977
<b>Ген ADRB1</b>						
AA	89,4±1,3	0,954	0,629	81,6±0,8	0,838	0,0001
AG	89,2±2,4			81,8±0,9		
GG	85,8±8,9	0,653		82,3±2,1	0,819	0,623
<b>Ген ADRA2B</b>						
II	91,0±1,7	0,041	0,136	81,9±1,1	0,306	0,0001
ID	85,8±1,9			80,5±0,8		
DD	96,2±2,8	0,004		83,8±1,3	0,026	0,0001
<b>Ген MTHFR</b>						
CC	90,9±1,6	0,110	0,799	81,4±0,7	0,460	0,0001
CT	86,8±1,8			82,4±1,1		
TT	91,9±3,1	0,245		88,0±4,0	0,199	0,032
<b>Ген eNOS</b>						
4b/4b	88,8±1,4	0,539	0,195	81,8±0,7	0,525	0,0001
4b/4a	90,4±2,3			80,9±1,2		
4a/4a	95,1±3,7	0,352		90,2±6,5	0,087	0,495

среди обследованных с гомозиготным генотипом DD (28,9±0,8 кг/м<sup>2</sup>), чем среди респондентов с генотипом II (26,6±0,7 кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,025$ ). Носители генотипа ID по уровню ИК (27,9±1,0 кг/м<sup>2</sup>) статистически значимо не отличались от носителей двух других генотипов.

Процент лиц с ожирением в коренной этнической группе среди обследованных различных генотипов генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS был ниже по сравнению с лицами некоренной национальности (табл. 2). Только у шорцев выявлена взаимосвязь между ожирением и полиморфизмами генов ACE и ADRA2B. Аллель D гена ACE ассоциировался с относительным риском развития ожирения. Среди носителей генотипа DD доля лиц с данным заболеванием составила 25,0%, среди носителей генотипа ID – 15,6%, среди носителей генотипа II – 9,6% соответственно. ОШ выявить ожирение среди респондентов с гомозиготным генотипом DD выше в 2,31 раза по сравнению с обследованными с генотипами II и ID [ОШ 95% ДИ (1,05–5,04);  $p=0,031$ ]. Установлено снижение шанса развития данного метаболического нарушения среди носителей гомозиготного аллеля I по сравнению с лицами, обладателями двух других генотипов [ОШ 95% ДИ 0,50 (0,27–0,93);  $p=0,028$ ]. Риск выявить ожирение среди респондентов с генотипом ID статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,29 (0,73–2,29);  $p=0,371$ ]. При обследовании когорты коренных жителей различных генотипов гена ADRA2B выявлено увеличение шанса развития ожирения среди обследованных с гомозиготным генотипом DD (22,3%) по

сравнению с лицами с генотипами II и ID [ОШ 95% ДИ 2,34 (1,28–4,29);  $p=0,005$ ]. Среди носителей гомозиготного аллеля I процент пациентов с данным заболеванием составил 9,7% [ОШ 95% ДИ 0,60 (0,29–1,21);  $p=0,153$ ], среди носителей генотипа ID – 11,6% [ОШ 95% ДИ 0,72 (0,40–1,29);  $p=0,269$ ] соответственно. При обследовании когорты некоренного населения ассоциативной связи между генотипами перечисленных генов-кандидатов и наличием ожирения выявлено не было.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений ОТ в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS. В группе респондентов коренной национальности средние величины данного показателя оказались ниже, чем в группе обследованных некоренного этноса (табл. 3). Независимо от национальной принадлежности выявлена ассоциативная связь ОТ с полиморфизмом гена ADRA2B. В двух этнических когортах у носителей генотипа DD были выявлены более высокие значения ОТ (83,8±1,3 см – у шорцев и 96,2±2,8 см – у некоренных представителей) по сравнению с обследованными, имеющими гетерозиготный генотип ID (80,5±0,8 и 85,8±1,9 см;  $p=0,026$  и  $p=0,004$  соответственно). В когорте шорцев среднее значение ОТ у носителей генотипа II статистически значимо не различалось с аналогичными величинами у лиц – обладателей двух других генотипов и составило (81,9±1,1 см), тогда как в когорте некоренного населения данный показатель оказался выше у носителей гомозиготного аллеля I (91,0±1,7 см), чем у респондентов с ге-

**Таблица 4. Распространенность абдоминального ожирения в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах**

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					P
	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	
<b>Ген ACE</b>											
II	23	50,0	0,850	0,93	0,47–1,84	45	25,4	0,009	0,56	0,36–0,86	0,001
ID	48	55,2	0,285	1,39	0,75–2,55	65	36,1	0,133	1,38	0,90–2,10	0,003
DD	15	42,9	0,268	0,65	0,30–1,38	18	45,0	0,059	1,83	1,01–3,56	0,852
<b>Ген ADRB1</b>											
AA	60	52,2	0,135	1,69	0,84–3,40	66	31,9	0,874	0,90	0,59–1,37	0,0004
AG	17	40,5	0,229	0,64	0,31–1,31	51	33,3	0,713	1,08	0,70–1,66	0,390
GG	1	25,0	0,342	0,34	0,03–3,40	11	29,7	0,731	0,87	0,41–1,83	0,843
<b>Ген ADRA2B</b>											
II	40	53,3	0,431	1,28	0,69–2,38	37	32,7	0,856	1,04	0,65–1,66	0,005
ID	26	41,9	0,106	0,59	0,31–1,12	55	29,1	0,226	0,76	0,50–1,17	0,061
DD	15	60,0	0,277	1,61	0,67–3,84	35	37,2	0,219	1,35	0,83–2,19	0,040
<b>Ген MTHFR</b>											
CC	54	56,2	0,043	1,92	1,01–3,65	93	30,6	0,228	0,74	0,45–1,20	0,0001
CT	18	35,3	0,013	0,42	0,21–0,83	31	36,1	0,384	1,24	0,75–2,06	0,929
TT	8	57,1	0,559	1,38	0,45–4,20	4	50,0	0,275	2,14	0,52–8,71	0,746
<b>Ген eNOS</b>											
4b/4b	52	49,5	0,711	0,88	0,46–1,67	105	34,0	0,213	1,39	0,82–2,35	0,005
4b/4a	23	46,9	0,539	0,81	0,41–1,58	20	23,8	0,058	0,58	0,33–1,02	0,006
4a/4a	8	80,0	0,055	4,21	0,86–20,4	4	80,0	0,022	8,57	1,05–77,5	1,000

нотипом ID (85,8±1,9 см;  $p=0,004$ ). В группе коренного этноса выявлена взаимосвязь ОТ с полиморфизмом гена ACE. Так носители гомозиготного аллеля D и гетерозиготного генотипа ID данного гена имели более высокие средние значения данного показателя – 86,4±2,0 и 83,0±0,9 см по сравнению с носителями генотипа II – 79,4±0,8 см;  $p=0,0006$  и  $p=0,004$  соответственно.

Распространенность абдоминального ожирения в коренной этнической группе среди обследованных различных генотипов генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS была ниже, чем в группе некоренной национальности (табл. 4). В когорте шорцев с данным типом ожирения ассоциировались гомозиготный генотип DD гена ACE и гомозиготный генотип 4a/4a гена eNOS. Среди носителей генотипа DD гена ACE доля лиц с абдоминальным ожирением составила 45,0%, среди носителей генотипа ID – 36,1%, среди носителей генотипа II – 25,4% соответственно. ОШ выявить данное метаболическое нарушение среди респондентов с гомозиготным генотипом DD выше в 1,83 раза по сравнению с обследованными с генотипами II и ID [ОШ 95% ДИ (1,01–3,56);  $p=0,059$ ]. Установлено снижение риска развития абдоминального ожирения среди носителей гомозиготного аллеля I по сравнению с лицами – обладателями двух других генотипов [ОШ 95% ДИ 0,56 (0,36–0,86);  $p=0,009$ ]. Риск выявить повышенную величину ОТ среди респондентов с генотипом ID статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,38 (0,90–2,10);  $p=0,133$ ]. Генотип 4a/4a гена eNOS ассоциировался с относительным риском развития абдоминального ожирения. Среди носителей этого генотипа доля лиц с метаболическим нарушением составила 80,0%. Среди респондентов с генотипом 4a/4a ОШ выявить данный тип ожирения выше в 8,57 раза по сравнению с обследованными с генотипами 4b/4b и 4b/4a [ОШ 95% ДИ (1,05–77,52);  $p=0,022$ ]. Выявлена тенденция к снижению риска развития абдоминального ожирения у лиц с генотипом 4b/4a (23,8%) [ОШ 95% ДИ 0,58 (0,33–1,02);

$p=0,058$ ]. Процент лиц с данным метаболическим нарушением среди обследованных с генотипом 4b/4b составил 34,0% [ОШ 95% ДИ 1,39 (0,82–2,35);  $p=0,213$ ]. В когорте некоренной национальности с абдоминальным ожирением ассоциировался полиморфизм гена MTHFR. Среди носителей генотипа CC этого гена процент обследованных с метаболическим нарушением составил 56,2%, среди носителей генотипа CT – 35,3%, среди носителей генотипа TT – 57,1% соответственно. Генотип CC увеличивал риск формирования абдоминального ожирения в 1,92 раза [ОШ 95% ДИ (1,01–3,65);  $p=0,043$ ], а генотип CT снижал развитие данной патологии [ОШ 95% ДИ 0,42 (0,21–0,83);  $p=0,013$ ] по сравнению с двумя другими генотипами.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений глюкозы плазмы натощак в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS (табл. 5). В когорте шорцев средний уровень данного показателя оказался статистически значимо ниже у носителей генотипов DD гена ADRA2B, CC гена MTHFR, AA гена ADRB1 – 5,33±0,11, 5,54±0,08, 5,51±0,10 ммоль/л по сравнению с когортой некоренной национальности – 6,45±0,44, 5,94±0,21, 5,90±0,17 ммоль/л;  $p=0,0004$ ,  $p=0,027$ ,  $p=0,033$  соответственно. В коренной этнической группе уровень гликемии не ассоциирован с перечисленными генами-кандидатами AG. В популяции некоренного этноса была выявлена статистически значимая взаимосвязь уровня глюкозы с генотипами гена ADRA2B. Так носители гомозиготного аллеля D данного гена имели более высокие средние значения (6,45±0,44 ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа II (5,50±0,11 ммоль/л;  $p=0,013$ ). Обладатели генотипа ID по уровню глюкозы (5,91±0,25 ммоль/л) статистически значимо не отличались от носителей двух других генотипов.

Процент лиц с нарушениями углеводного обмена в коренной этнической группе среди обследованных, имею-

Таблица 5. Средние значения глюкозы плазмы в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		p (между этносами)	
	средние значения глюкозы, ммоль/л	p (между генотипами)	средние значения глюкозы, ммоль/л	p (между генотипами)		
<b>Ген ACE</b>						
II	5,70±0,13	0,826	0,510	5,56±0,10	0,460	0,464
ID	5,76±0,16			5,46±0,10		
DD	5,94±0,41	0,591	5,28±0,19	0,455	0,242	0,173
<b>Ген ADRB1</b>						
AA	5,90±0,17	0,202	0,642	5,51±0,10	0,823	0,033
AG	5,53±0,15			5,48±0,09		
GG	5,53±0,27	0,994	5,42±0,20	0,825	0,730	0,833
<b>Ген ADRA2B</b>						
II	5,50±0,11	0,132	0,013	5,54±0,14	0,981	0,829
ID	5,91±0,25			5,54±0,10		
DD	6,45±0,44	0,167	5,33±0,11	0,207	0,248	0,0004
<b>Ген MTHFR</b>						
CC	5,94±0,21	0,183	0,729	5,54±0,08	0,106	0,027
CT	5,56±0,13			5,29±0,11		
TT	5,78±0,26	0,667	5,76±0,48	0,375	0,670	0,104
<b>Ген eNOS</b>						
4b/4b	5,77±0,18	0,748	0,835	5,50±0,07	0,705	0,0001
4b/4a	5,86±0,20			5,44±0,14		
4a/4a	5,66±0,15	0,717	5,03±0,29	0,478	0,410	0,0001
						0,440

щих генотипы DD гена ADRA2B, II гена ACE, CC гена MTHFR, AA гена ADRB1, был ниже по сравнению с лицами некоренной национальности (табл. 6). Только в когорте некоренного населения установлена взаимосвязь между данными нарушениями и полиморфизмами генов ACE и ADRA2B. Аллель I гена ACE и аллель D гена ADRA2B ассоциировались с относительным риском развития нарушений углеводного обмена. ОШ выявить повышенный уровень глюкозы среди респондентов с гомозиготным генотипом II (67,4%) выше в 2,64 раза по сравнению с обследованными с генотипами ID и DD [ОШ 95% ДИ (1,27–5,51);  $p=0,009$ ]. Гетерозиготный генотип ID и гомозиготный генотип DD данного гена не ассоциировались с нарушениями углеводного обмена: проценты больных среди лиц с перечисленными генотипами составили 45,1% [ОШ 95% ДИ 0,65 (0,35–1,22);  $p=0,177$ ] и 41,2% [ОШ 95% ДИ 0,63 (0,29–1,35);  $p=0,229$ ] соответственно. Риск развития данного метаболического нарушения выше в 4,13 раза среди обследованных с гомозиготным генотипом DD гена ADRA2B (78,3%) по сравнению с лицами, имеющими два других генотипа [ОШ 95% ДИ (1,45–11,79);  $p=0,005$ ]. Среди носителей гомозиготного аллеля I процент пациентов с повышенным уровнем глюкозы составил 43,8% [ОШ 95% ДИ 0,56 (0,30–1,07);  $p=0,079$ ], среди носителей генотипа ID – 50,0% [ОШ 95% ДИ 0,92 (0,48–1,77);  $p=0,802$ ] соответственно. При обследовании когорты шорцев ассоциативной связи между генотипами перечисленных генов-кандидатов и нарушениями углеводного обмена выявлено не было.

## Обсуждение

Наши результаты согласуются с данными мировой статистики, показывающей, что динамика распространенности ожирения и нарушений углеводного обмена среди населения претерпевает тенденции роста. По официальной статистике в США более 1/2 населения имеют индекс массы тела, превышающий норму. В Великобритании ожирением страдают 51% населения, в Германии – 50%, Китае – 15%, Японии – 16% [18, 19]. В России распространенность избыточной массы тела и ожирения варьирует от 45 до 56% у мужчин и от 56 до 62% у женщин [20].

В настоящее время во всем мире проводятся генетические эпидемиологические исследования, включающие до нескольких тысяч человек, в которых изучают закономерности распространения сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях и семьях, а также проводят анализ полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие основных факторов риска. В нашем исследовании получены данные о распространенности метаболических факторов риска в двух этнических группах Горной Шории с учетом полиморфизма генов-кандидатов AG.

Активность ангиотензинпревращающего фермента является одним из ключевых звеньев ренин-ангиотензиновой системы. Его уровень в организме примерно на 50% находится под генетическим контролем. Описан ряд полиморфизмов в гене ACE, один из них обусловлен присутствием (insertion) или отсутствием (deletion) элемента Alu размером 287 пар оснований в интроне 16. Лица, гомозиготные по делеционному полиморфизму, имеют более

**Таблица 6. Распространенность нарушений углеводного обмена в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах**

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					p
	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	
<b>Ген ACE</b>											
II	29	67,4	0,009	2,64	1,27–5,51	57	41,9	0,331	1,25	0,79–1,98	0,003
ID	37	45,1	0,177	0,65	0,35–1,22	57	38,3	0,836	0,95	0,60–1,50	0,309
DD	14	41,2	0,229	0,63	0,29–1,35	8	27,6	0,191	0,57	0,24–1,33	0,259
<b>Ген ADRB1</b>											
AA	57	53,3	0,267	1,48	0,74–2,97	67	40,1	0,658	1,11	0,70–1,75	0,033
AG	18	42,9	0,256	0,66	0,32–1,35	46	37,4	0,645	0,90	0,56–1,43	0,531
GG	2	50,0	0,989	0,99	0,14–7,19	9	39,1	0,988	1,00	0,42–2,40	0,683
<b>Ген ADRA2B</b>											
II	32	43,8	0,079	0,56	0,30–1,07	34	39,1	0,982	1,00	0,61–1,67	0,543
ID	29	50,0	0,802	0,92	0,48–1,77	64	43,0	0,169	1,38	0,87–2,17	0,360
DD	18	78,3	0,005	4,13	1,45–11,7	24	31,2	0,106	0,64	0,37–1,10	0,0001
<b>Ген MTHFR</b>											
CC	48	53,9	0,389	1,33	0,70–2,53	96	40,5	0,292	1,34	0,78–2,29	0,030
CT	22	44,0	0,229	0,66	0,33–1,30	24	33,3	0,274	0,73	0,42–1,28	0,232
TT	8	57,1	0,628	1,31	0,43–3,99	2	40,0	0,958	1,05	0,17–6,38	0,510
<b>Ген eNOS</b>											
4b/4b	49	50,5	0,968	0,99	0,52–1,89	94	39,2	0,776	1,08	0,63–1,85	0,056
4b/4a	24	49,0	0,779	0,91	0,46–1,79	27	38,0	0,890	0,96	0,56–1,66	0,233
4a/4a	6	60,0	0,541	1,50	0,41–5,54	1	25,0	0,570	0,52	0,05–5,09	0,237

высокий плазменный уровень фермента, высокую активность превращения ангиотензина I в ангиотензин II и разрушения вазопротекторного пептида брадикинина. Исследование мужчин Японии продемонстрировало более частую встречаемость ожирения и сахарного диабета у лиц с гетерозиготным генотипом ID и гомозиготным генотипом DD по сравнению с респондентами с генотипом II [21]. Положительная ассоциативная связь между ожирением, нарушением углеводного обмена и полиморфизмом гена ACE была установлена при обследовании населения Индии: генотип DD чаще был выявлен у больных с метаболическими нарушениями, чем в контрольной группе [22]. Сходные результаты были получены в работе V.Shunmugam и соавт. (2016 г.) при обследовании коренного населения Малайзии: риск развития абдоминального ожирения выше у носителей генотипа DD, генотип II рассматривался как протективный [23]. У африканцев также риск развития избыточной массы тела и ожирения был связан с D аллелем [24].

При обследовании населения Горной Шории в когорте шорцев была установлена взаимосвязь генотипа DD гена ACE с ожирением. В когорте некоренного населения мы получили противоположные данные: генотип II ассоциировался с нарушением углеводного обмена. Аналогичные данные получены в польской популяции: аллель I был установлен предиктором ожирения и сахарного диабета типа 2 [25]. Многие эпидемиологические исследования не установили ассоциации полиморфизма гена ACE ни с ожирением, ни с нарушениями углеводного обмена [26–28].

Также неоднозначны результаты изучения полиморфизмов генов рецепторов симпатoadреналовой системы. Стимуляция α2B-адренорецепторов приводит к пресинаптическому торможению выделения норадреналина из симпатических окончаний [29], подавлению липолиза в липоцитах [30], угнетению секреции инсулина [31]. Носители генотипов DD и ID гена ADRA2B в значительно большей степени подвержены риску внезапной сердечной

смерти, чем носители II генотипа I/D полиморфизма этого гена [32]. При проведении эпидемиологического исследования среди населения Горной Шории генотип DD данного гена являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ожирению в когорте шорцев, к нарушению углеводного обмена в когорте некоренного населения. Исследование китайской популяции выявило у гомозигот по делеции ассоциации с ожирением, включая абдоминальное, у гомозигот по инсерции были ниже масса тела, ИК и индекс талия/бедро [33]. N.Papanas и соавт. (2007 г.) определили, что носительство аллеля D гена ADRA2B может быть важным генетическим маркером развития тяжелых осложнений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [34]. Однако не во всех работах была найдена связь между I/D-полиморфизмом данного гена и риском развития метаболических нарушений [35, 36]. В нашем исследовании ассоциаций полиморфизма гена ADRB1 с ожирением и нарушениями углеводного обмена установлено не было. Одни из первых работ, демонстрирующие взаимосвязь аллеля A данного гена с избыточной массой тела и ожирением, были проведены на женской популяции кавказоидов [37, 38]. Противоположные результаты получены при обследовании городской популяции Западной Сибири: у носителей генотипа GG индекс массы тела оказался выше по сравнению с носителями генотипа AA [39]. В то же время огромное число работ не подтверждает предположение о возможной связи полиморфизма гена ADRB1 с метаболическими нарушениями [40–42].

Исследования D.Souza-Costa и соавт. (2011 г.) установили ассоциации 4a/4a генотипа гена eNOS с ожирением у детей и подростков [43]. В популяции шорцев данный генотип оказался взаимосвязан с распределением жировой ткани по абдоминальному типу. Кроме этого имеются работы, демонстрирующие отсутствие подобной связи [44, 45].

При обследовании населения Горной Шории мы установили ассоциацию генотипа CC гена MTHFR с абдоми-

нальным ожирением в некоренной этнической группе. Подобные результаты получены О.Кусукхусейн и соавт. (2013 г.): именно аллель С рассматривался в качестве маркера избыточной массы тела [46]. Хотя многие исследования, проведенные в Китае, наоборот демонстрируют ассоциацию аллеля Т с более высоким уровнем глюкозы плазмы, большей ОТ и развитием избыточной массы тела либо ожирения [47–49]. Однако существуют работы, которые отрицают взаимосвязь полиморфизма гена MTHFR с различными метаболическими нарушениями [50, 51].

#### Литература/References

- Богданов А.Р., Дербенева С.А., Залетова Т.С. Показатели метаболизма и маркеры сердечно-сосудистого риска у больных с различной степенью ожирения. Доклор. Р. 2013; 2 (80): 31–8. / Bogdanov A.R., Derbenyova S.A., Zaletova T.S. Indicators of metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with varying degrees of obesity. Doctor.Ru. 2013; 2 (80): 31–8. [in Russian]
- Бурков Г., Ивлева А.Я. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. Ожирение и метаболизм. 2010; 3: 15–9. / Burkova G., Ivleva A.Ya. Overweight and obesity – the problem is medical, rather than cosmetic. Obesity and Metabolism. 2010; 3: 15–9. [in Russian]
- Бабин А.Г., Четчикова Е.А., Колтунов И.Е. Психосоматический аспект ожирения как фактор риска метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 7 (9): 71–8. / Babin A.G., Chechikina E.A., Koltunov I.E. Psychosomatic aspects of obesity as a risk factor of metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010; 7 (9): 71–8. [in Russian]
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. Рос. кардиологический журн. 2012; 4: 93–9. / Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozarenko A.A. The morphology, structure and function of the heart in obesity. Journal of Cardiology. 2012; 4: 93–9. [in Russian]
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертония. Проблемы женского здоровья. 2008; 3 (4): 23–33. / Astashkin E.I., Gleser M.G. Obesity and hypertension. Women's Health Issues. 2008; 3 (4): 23–33. [in Russian]
- Василькова Т.Н., Матаев С.И., Бахлаева Т.В. Влияние различных типов жирового отложения на состояние сердечно-сосудистой системы. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014; 1 (13): 45–9. / Vasilkova T.N., Mataev S.I., Baklaeva T.V. Effect of different types of fat deposition in the cardiovascular system. Heart: a magazine for practicing physicians. 2014; 1(13): 45–9. [in Russian]
- Cornier MA, Despres JP, Davis N et al/ Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 124 (18): 1996–2019.
- Guoheng X. Role of perilipin phosphorylation on the control of lipolysis in adipocytes. Chin J Pathophysiol 2006; 22 (13): 69.
- Kado DM, Huang MH, Barrett-Connor E, Greendale GA. Hyperkyphotic posture and poor physical functional ability in older community-dwelling men and women: the rancho bernardo study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60 (5): 633–7.
- Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetologia 2004; 47 (12): 2118–28.
- Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний. Экологическая генетика. 2010; 8 (4): 39–43. / Gorbunova V.N. Genetics and epigenetics commensal disease. Ecological genetics. 2010; 8 (4): 39–43. [in Russian]
- Binder A. Identification of genes for a complex trait: examples from hypertension. Curr Pharm Biotechnol 2006; 7 (1): 1–13.
- Cowley AW. The genetic dissection of essential hypertension. Nature Rev Genetics 2006; 7 (11): 829–40.
- Eichler EE. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. Nat Rev Genet 2010; 11 (6): 446–50.
- Snapi A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the 2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2003; 2: 15.
- Lima JJ, Feng H, Duckworth L et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism 2007; 56 (6): 757–65.
- Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res 2006; 124 (6): 683–8.
- Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. Eur Respir J 2011; 38(3): 594–602.
- de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. Eur Heart J 2007; 28 (7): 850–6.
- Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.А. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов. Кардиология. 2002; 10: 45–9. / Konstantinov V.V., Deev A.D., Kapustina A.A. Prevalence of overweight and its association with mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among the male population in cities of different regions. Cardiology. 2002; 10: 45–9. [in Russian]
- Uemura K, Nakura J, Kohara K, Miki T. Association of ACE I/D polymorphism with cardiovascular risk factors. Hum Genet 2000; 107 (3): 239–42.
- Mittal G, Gupta V, Haque SF, Khan AS. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome in North Indian population. Chin Med J (Engl) 2011; 124 (1): 45–8.
- Shunmugam V, Say YH. Evaluation of Association of ADRA2A rs553668 and ACE I/D Gene Polymorphisms with Obesity Traits in the Setapak Population, Malaysia. Iran Red Crescent Med J 2016; 18 (2): e22452.
- Mao S, Huang S. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2015; 16 (3): 687–94.
- Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals. DNA Cell Biol 2013; 32 (8): 435–42.
- Das M, Pal S, Ghosh A. Synergistic effects of ACE (I/D) and Apo E (Hha I) gene polymorphisms on obesity, fat mass, and blood glucose level among the adult Asian Indians: A population-based study from Calcutta, India. Indian J Endocrinol Metab 2013; 17 (1): 101–4.
- Kim K. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with obesity, cardiovascular risk factors and exercise-mediated changes in Korean women. Eur J Appl Physiol 2009; 105 (6): 879–87.
- Such3nek P, Hub3cek JA, Kr3lov3 Lesn3 I et al. Actigenetic of ACE gene polymorphism in Czech obese sedentary females. Physiol Res 2009; 58 (Suppl. 1): S47–52.
- Suzuki N, Matsunaga T, Nagasumi K et al. Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88 (3): 1184–7.
- Fava C, Montagnana M, Guerriero M et al. Chromosome 2q12, the ADRA2B I/D polymorphism and metabolic syndrome. J Hypertens 2009; 27 (9): 1794–803.
- Etzel JP, Rana BK, Wen G et al. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. Hypertension 2005; 45 (6): 1207–13.
- Laukkanen JA, Mikkilallo TH, Kauhanen J, Kurl S. Insertion/deletion polymorphism in alpha2-adrenergic receptor gene is a genetic risk factor for sudden cardiac death. Am Heart J 2009; 158 (4): 615–21.
- Zhang H, Li X, Huang J et al. Cardiovascular and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B insertion/deletion polymorphism in a Chinese population. J Hypertens 2005; 23 (12): 2201–7.
- Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115 (5): 327–30.
- Sykiotis GP, Polyzogopoulou E, Georgopoulos NA et al. The alpha2B adrenergic receptor deletion/insertion polymorphism in morbid obesity. Clin Auton Res 2003; 13 (3): 203–7.
- Vasudevan R, Ismail P, Stanslas J et al. Association of insertion/deletion polymorphism of alpha-adrenoceptor gene in essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. Int J Biol Sci 2008; 4 (6): 362–7.
- Dionne IJ, Garant MJ, Nolan AA et al. Association between obesity and a polymorphism in the beta(1)-adrenoceptor gene (Gly389Arg ADRB1) in Caucasian women. Int J Obes Relat Metab Dis 2002; 26 (5): 633–9.
- Linn O Y, Dahlman I, Hoffstedt J. Beta1-Adrenoceptor gene polymorphism predicts long-term changes in body weight. Int J Obes (Lond) 2005; 29 (5): 458–62.
- Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В. Внезапная сердечная смерть и полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний. СМЭ Ново-



- сибирск, 2006; с. 23–7. / Voevoda M.I., Maksimov V.N., Kulikov I.V. Sudden cardiac death and polymorphism of candidate genes for cardiovascular disease MEA. Novosibirsk, 2006; p. 23–7. [in Russian]
40. Mottagui-Tabar S, Hoffstedt J, Brookes AJ et al. Association of ADRB1 and UCP3 gene polymorphisms with insulin sensitivity but not obesity. *Horm Res* 2008; 69 (1): 31–6.
41. Gjesing AP, Andersen G, Albrechtsen A et al. Studies of associations between the Arg389Gly polymorphism of the beta1-adrenergic receptor gene (ADRB1) and hypertension and obesity in 7677 Danish white subjects. *Diabet Med* 2007; 24(4): 392–7.
42. Terra SG, McGorray SP, Wu R et al. Association between beta-adrenergic receptor polymorphisms and their G-protein-coupled receptors with body mass index and obesity in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 (7): 746–54.
43. Souza-Costa DC, Belo VA, Silva PS et al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35 (3): 387–92.
44. Hoffmann IS, Tavares-Mordwinkin R, Castejon AM et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J Hum Hypertens* 2005; 19 (3): 233–40.
45. Miranda JA, Belo VA, Souza-Costa DC et al. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents. *Mol Cell Biochem* 2013; 372 (1–2): 155–60.
46. Kucukhuseyin O, Kurnaz O, Akadam-Teker AB et al. The association of MTHFR C677T gene variants and lipid profiles or body mass index in patients with diabetic and nondiabetic coronary heart disease. *J Clin Lab Anal* 2013; 27 (6): 427–34.
47. Yang B, Fan S, Zhi X et al. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control study in Northern China. *Int J Mol Sci* 2014; 15 (12): 21687–702.
48. Chen AR, Zhang HG, Wang ZP et al. C-reactive protein, vitamin B12 and C677T polymorphism of N-5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene are related to insulin resistance and risk factors for metabolic syndrome in Chinese population. *Clin Invest Med* 2010; 33 (5): E290–297.
49. Fan S, Yang B, Zhi X et al. Interactions of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with Environmental Factors on Hypertension Susceptibility. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13 (6). pii: E601.
50. Russo GT, Di Benedetto A, Alessi E et al. Mild hyperhomocysteinemia and the common C677T polymorphism of methylene tetrahydrofolate reductase gene are not associated with the metabolic syndrome in Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (3): 201–7.
51. Uehara SK, Rosa G. Association of homocysteinemia with high concentrations of serum insulin and uric acid in Brazilian subjects with metabolic syndrome genotyped for C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Nutr Res* 2008; 28 (11): 760–6.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мулерова Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, ассистент каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ.  
E-mail: tmulerova-77@mail.ru

**Цыганкова Дарья Павловна** – мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ

**Воропаева Елена Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ

**Максимов Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ

**Огарков Михаил Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ, зав. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ

Работа выполнена в лаборатории эпидемиологии ССЗ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», на кафедре кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины».

# Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии. Обзор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов

Т.Е. Морозова<sup>✉</sup>, Т.Б. Андрущишина, И.Ю. Юдина

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Артериальная гипертензия остается краеугольным камнем сердечно-сосудистого континуума. Все большее число пациентов получают комбинированную антигипертензивную терапию для достижения целевых цифр артериального давления, расширяются показания для комбинированной терапии в дебюте лечения. Постоянно растет рынок фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов. В статье приведен обзор ФК, зарегистрированных в Российской Федерации, рассматриваются клинические ситуации для преимущественного назначения той или иной ФК. Более подробно анализируются ФК, включающие блокатор рецепторов ангиотензина II и диуретики, в частности, обсуждаются преимущества ФК, включающих блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан и гидрохлоротиазид.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, рациональная фармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, фиксированные комбинации, тиазидные диуретики, гидрохлоротиазид, блокатор рецепторов ангиотензина II, кандесартан, обзор.

<sup>✉</sup>temorozova@gmail.com

**Для цитирования:** Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Юдина И.Ю. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии. Обзор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Системные гипертензии. 2016; 13 (3):

## Combined pharmacotherapy of arterial hypertension. Overview fixed combination antihypertensive drugs

T.E. Morozova<sup>✉</sup>, T.B. Andrushchishina, I.Yu. Yudina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Hypertension remains the cornerstone of the cardiovascular continuum. An increasing number of patients receive a combination antihypertensive therapy to achieve target blood pressure, expanding indications for combination therapy at the onset of treatment. Constantly growing market of fixed combinations (FC) of antihypertensive drugs. The article gives an overview of the FC, registered in the Russian Federation, discussed the clinical situation for the preferential destination of a FC. A more detailed analysis of FC comprising the angiotensin II receptor blocker and diuretics, in particular, discusses the benefits of FC comprising angiotensin II receptor blocker candesartan and hydrochlorothiazide.

**Key words:** hypertension, antihypertensive therapy, rational pharmacotherapy, combined pharmacotherapy, a fixed combination, thiazide diuretics, hydrochlorothiazide, angiotensin II receptor blocker, candesartan, review.

<sup>✉</sup>temorozova@gmail.com

**For citation:** Morozova T.E., Andrushchishina T.B., Yudina I.Yu. Combined pharmacotherapy of arterial hypertension. Overview fixed combination antihypertensive drugs. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3):

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении последних десятилетий остается краеугольным камнем сердечно-сосудистого континуума и является важнейшим фактором, обуславливающим развитие и прогрессирование различных кардиоваскулярных событий [1–4]. Несмотря на широкий выбор современных лекарственных препаратов, обладающих высокой антигипертензивной эффективностью, органопротективными свойствами и влиянием на прогноз, не утрачивает своей актуальности проблема недостаточного контроля уровня артериального давления (АД) у большинства пациентов, страдающих АГ. Причины этого многочисленны и разнообразны, и одной из них является недостаточная приверженность пациентов антигипертензивной терапии, что неблагоприятно сказывается на риске развития кардиоваскулярных осложнений [5, 6].

### Комбинированная антигипертензивная терапия

Необходимость оптимизации фармакотерапии АГ расширяет показания для проведения комбинированной фармакотерапии и более широкого использования фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (АГП), количество которых на фармацевтическом рынке неуклонно растет.

Проведение комбинированной терапии больным АГ представляется оправданным и обоснованным также и в силу того, что по механизмам развития и становления АГ является многофакторным заболеванием и сочетание лекарственных средств с разным механизмом действия, взаимодополняющих друг друга, позволяет оптимально воздействовать на различные патогенетические механизмы АГ.

Рациональная комбинация лекарственных средств подразумевает использование препаратов из различных

классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и снижения риска развития нежелательных явлений. Сочетание препаратов с различным механизмом действия также может уменьшить изменения в тканях, по-разному влияя на механизмы повреждения органов-мишеней – сердца, сосудов и почек.

В основе эффективности комбинированной терапии лежит воздействие на разные патогенетические механизмы, взаимодополняющие друг друга. Каждая из групп АГП имеет свои преимущества и особенности применения в клинике внутренних болезней. Существенных различий по антигипертензивной эффективности между этими группами препаратов нет. Основные отличия касаются частоты и характера побочных эффектов, а также способности препаратов влиять на выживаемость и заболеваемость больных АГ. Препараты всех этих групп можно использовать для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, однако на выбор препарата влияет множество факторов как клинического, так и социально-экономического характера.

Согласно современным международным и российским рекомендациям, при выборе комбинаций АГП следует руководствоваться алгоритмом, представленным на рисунке.

Наиболее **рациональными** и самыми распространенными на сегодняшний день являются комбинации препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), с диуретиками или с антагонистами кальция (АК), которые являются и наиболее перспективными в терапии больных АГ благодаря высокой антигипертензивной эффективности, органопротективным свойствам, безопасности и хорошей переносимости компонентов. Эффективность подобных комбинаций доказана в значительном количестве круп-

ных клинических исследований и колеблется в пределах 69–87%.

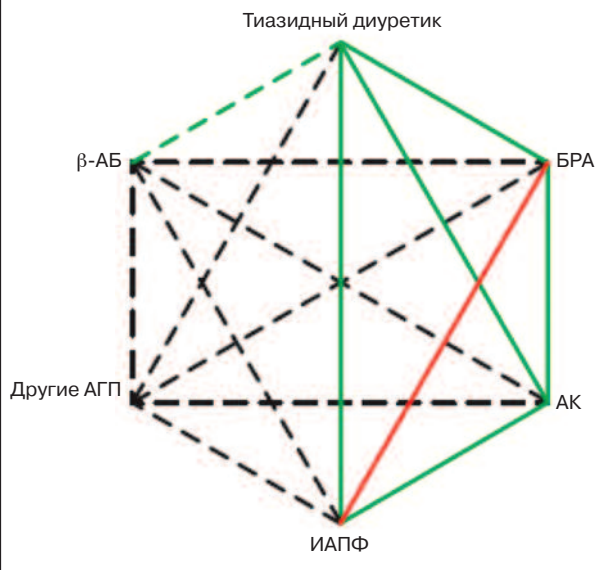
Из **возможных** комбинаций (не являющихся первой линией терапии, но и не запрещенных) стоит отметить сочетание блокатора РААС и β-адреноблокатора (β-АБ) – оно необходимо при наличии у пациента ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. В формате ФК такие сочетания в настоящее время не представлены, в свободной комбинации же их используют у 37,4% пациентов. Другие сочетания из группы «возможных» встречаются сравнительно редко.

**ФК лекарственных средств**

В настоящее время в арсенале врача имеется большое количество ФК АГП, преимуществами которых являются простота назначения и титрования дозы, повышение эффективности лечения и более частое достижение целевого АД, удобство для пациента, улучшение приверженности больному лечению, а также фармакоэкономические преимущества – улучшение соотношения стоимость/эффективность [7, 8]. Благодаря этому частота назначения ФК постепенно растет: с 12% в 2008 г. (исследование ПИ-ФАГОР III) до 19,3% в 2013 г. [9, 10]. Вместе с этим возрастает и необходимость дифференцированного выбора отдельных ФК.

Далее мы рассмотрим различные ФК, представленные на отечественном фармацевтическом рынке, и рациональные принципы их выбора.

**Возможные комбинации антигипертензивных лекарственных средств. Зеленые сплошные линии – предпочтительные комбинации, зеленые пунктирные линии – целесообразные комбинации (с некоторыми ограничениями), черные пунктирные линии – возможные, но менее изученные комбинации, красная сплошная линия – нерекомендуемая комбинация [2, 3].**



**Таблица 1. ФК ИАПФ + диуретик, зарегистрированные в Российской Федерации**

ИАПФ	Диуретик	Торговое название	Дозировка, мг
Эналаприл	ГХТ	Ко-ренитек	20/12,5
		Энап Н, НЛ, НЛ20	10/25, 10/12,5, 20/12,5
		Берлиприл плюс	10/25
		Приленап	10/12,5, 10/25
		Эналаприл Н, НЛ	10/12,5, 20/12,5, 10/25
		Эналаприл Н, Эналаприл-Акри НЛ	10/25, 10/12,5
		Рениприл ГТ	10/12,5
		Эналаприл/Гидрохлортиазид-Тева	20/12,5, 10/25
		Энафарм Н	10/25
Эналаприл	Индапамид	Энзискс**, Энзискс дуо**, Энзискс дуо форте**	10/2,5, 10/2,5, 20/2,5
Лизиноприл	ГХТ	Ко-диротон	10/12,5, 20/12,5
		Ирузид	10/12,5, 20/12,5, 20/25
		Зониксем НД	20/25, 10/12,5
		Лизиноприл Н	20/12,5
		Лизинотон Н	10/12,5, 20/12,5, 20/25, 20/12,5
		Лизоретик	10/12,5, 20/12,5
		Листрил Плюс	5/12,5
		Литэн Н	10/12,5, 20/12,5
Скоприл Плюс	20/12,5, 20/25		
Каптоприл	ГХТ	Капозид	50/25
Фозиноприл	ГХТ	Фозинотек Н*	20/12,5
		Фозид 20	20/12,5
		Фозикард Н	20/12,5
Хинаприл	ГХТ	Аккузид	10/12,5, 20/12,5, 20/25
Периндоприл	Индапамид	Ко-Перинева	2/0,625, 4/1,25, 8/2,5
		Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте	2,5/0,625, 5/1,25, 10/2,5
		Периндид	2/0,625, 4/1,25
		Периндоприл плюс Индапамид	2/0,625, 4/1,25, 8/2,5

Таблица 2. ФК БРА + диуретик, зарегистрированные в РФ

БРА	Диуретик	Торговое название	Дозировки, мг
Азилсартан	Хлоталидон	Эдарби Кло	40/12,5, 40/25
Валсартан	ГХТ	Ко-Диован	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Вальсакор Н80, Н160, НД160	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Дуопресс	80/12,5, 160/12,5
		Валз Н	80/12,5, 160/12,5, 160/25
Ирбесартан	ГХТ	Коапровель	150/12,5, 300/12,5, 300/25
		Ибертан Плюс	150/12,5, 300/12,5, 300/25
Кандесартан	ГХТ	Атаканд Плюс	16/12,5
		Кандекор Н 8, Н 16, Н 32, НД 32	8/12,5, 16/12,5, 32/12,5, 32/25
		Ордисс Н	16/12,5, 32/12,5, 32/25
Лозартан	ГХТ	Гизаар	50/12,5, 100/12,5
		Лориста Н, НД, Н 100	50/12,5, 100/25, 100/12,5
		Лозап Плюс	50/12,5
		Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева	50/12,5, 100/25
		Лозарел Плюс	50/12,5, 100/25
		Лозартан-Н Канон	50/12,5
		Презартан Н*	50/12,5
		Кардомин плюс-сановель*	50/12,5
		Лозартан-Н Рихтер	50/12,5, 100/25
		Симартан Н	25/12,5
		Вазотенз Н	50/12,5
		Блоктран ГТ	50/12,5
Олмесартан	ГХТ	Кардосал плюс	20/12,5, 20/25
Телмисартан	ГХТ	МикардисПлюс	40/12,5, 80/12,5, 80/25
Эпросартан	ГХТ	Теветен плюс	600/12,5

Среди ФК лидирующие позиции занимают комбинации препаратов, блокирующих активность РААС, с диуретиками.

**ФК на основе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и диуретиков** (табл. 1) – один из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию РААС. Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом ИАПФ (БРА).

Комбинации ИАПФ и диуретика обеспечивают высокую органопротекцию, что доказано в многочисленных клинических исследованиях.

Широкое распространение в клинической практике имеет комбинация ИАПФ периндоприла с индапамидом, которая имеет большую доказательную базу, свидетельствующую о ее высоком органопротективном потенциале и влиянии на прогноз. Далеко не последнюю роль в этом играет индапамид, который, в отличие от тиазидных диуретиков, обладает прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией синтеза простагландина в эндотелии и простагландина E<sub>2</sub> в почках и благоприятным метаболическим профилем, а также, по данным экспериментальных исследований, влияет на массу миокарда левого желудочка за счет уменьшения объема кардиомиоцитов и перикардиального фиброза.

Среди комбинаций **БРА с диуретиками** преобладают сочетания различных сартанов с гидрохлоротиазидом (ГХТ) и одна комбинация с хлоталидоном. Анализируя существующие ФК БРА, следует отметить, что не во всех

из них используется адекватное соотношение БРА/диуретик. Так, например, сочетание лозартан/ГХТ 25/12,5 мг не позволяет реализоваться благоприятным органопротективным эффектам лозартана, а при увеличении дозы (повышении числа принимаемых таблеток) доза ГХТ превысит рекомендуемую экспертами, что может вызвать неблагоприятные метаболические эффекты и скажется на безопасности и переносимости. С этих позиций предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим высокую дозу сартана в сочетании с 12,5 мг ГХТ.

Сегодня на российском рынке доступна комбинация, в состав которой входит 16 или 32 мг кандесартана и 12,5 мг ГХТ. Следует отметить, что сам по себе кандесартан обладает особенностями, которые отличают его от других представителей класса БРА и в итоге определяют его свойства. В частности, у кандесартана очень высокий показатель селективности к ангиотензиновым рецепторам 1-го типа (AT<sub>1</sub>-рецепторам), который составляет более 10 000:1, что больше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (>1000:1) [11–14]. Кандесартан прочно связывается с AT<sub>1</sub>-рецепторами и медленно диссоциирует из связи с ними. По способности вытеснять ангиотензин II (AT II) из связи с AT<sub>1</sub>-рецепторами человека кандесартан превосходит другие блокаторы AT<sub>1</sub>-рецепторов. Сила вытеснения AT II у разных AT<sub>1</sub>-блокаторов убывает в такой последовательности: кандесартан > EXP-3174 > ирбесартан > лозартан [15, 16]. Избыток AT II не может вытеснить кандесартан из связи с AT<sub>1</sub>-рецепторами. Это дает основание предполагать, что кандесартан, как и валсартан и ирбесартан, вызывает необратимую (непреодолимую) блокаду AT<sub>1</sub>-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с AT<sub>1</sub>-рецепторами.

**Таблица 3. ФК ИАПФ+АК, зарегистрированные в РФ**

ИАПФ	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Лизиноприл	Амлодипин	Экватор	10/5, 20/5, 20/10
		Эквакард	5/5, 10/5
Периндоприл	Амлодипин	Престанс	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
		Дальнева	4/5, 4/10, 8/5, 8/10
Эналаприл	Лерканидипин	Корипрен	10/10, 20/10
	Нитрендипин	Энанорм	10/20
Рамиприл	Амлодипин	Эгипресс	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
	Фелодипин	Триапин	2,5/2,5, 5/5
Трандалаприл	Верапамил	Тарка	2/180

**Таблица 4. ФК БРА+АК, зарегистрированные в РФ**

БРА	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Валсартан	Амлодипин	Эксфорж	80/5, 160/5, 160/10
		Вамлосет	80/5, 160/5, 160/10
		Амлодипин+валсартан*	80/5, 160/5, 160/10
Лозартан	Амлодипин	Амзаар	50/5, 100/5
		Лортенза	50/5, 50/10, 100/5, 100/10
Ирбесартан	Амлодипин	Апроваск	150/5, 150/10, 300/5, 300/10
Телмисартан	Амлодипин	Твинста	40/5, 80/5, 80/10

Также характерным является высокая липофильность, благодаря которой кандесартан может легко проникать в ткани и ослаблять эффекты активации не только циркулирующей, но тканевых (локальных) компонентов РААС. Именно благодаря высокой липофильности и прочности связи с AT<sub>1</sub>-рецепторами кандесартан медленнее элиминируется из сосудистой стенки, чем из плазмы крови.

Все эти особенности в итоге определяют и детерминируют клинические эффекты кандесартана, в частности его выраженное и длительное антигипертензивное действие [17, 18].

Высокая антигипертензивная эффективность кандесартана имеет большую доказательную базу. В целом ряде крупных плацебо-контролируемых и сравнительных исследований было показано, что кандесартан в дозе от 4 до 16 мг/сут при назначении в монотерапии обеспечивает равномерное снижение АД на протяжении суток у самых разных категорий больных – он в одинаковой мере снижает АД у мужчин и женщин, у пожилых больных и более молодых, с сахарным диабетом (СД) и без него, у лиц с нормальной массой тела и с ожирением. Все это имеет большое практическое значение при выборе АПТ в реальной клинической практике (табл. 3).

В начале XXI в. завершено несколько крупных контролируемых исследований, которые дали однозначный ответ на вопрос, способны ли блокаторы AT<sub>1</sub>-рецепторов затормозить возникновение СД типа 2 [11–14]. Наиболее убедительные доказательства антидиабетогенного действия блокаторов AT<sub>1</sub>-рецепторов были получены в рандомизированных исследованиях ALPINE [13], SCOPE [14] и CHARM [19, 20], в которых оценивались длительные эффекты кандесартана. Таким образом, имеются доказательства, что блокатор AT<sub>1</sub>-рецепторов кандесартан способен предотвращать развитие СД (и, возможно, его прогрессирование) и потому может считаться препаратом первого ряда для длительного лечения АГ у больных с метаболическим синдромом или СД. Помимо этого, для кандесартана доказаны и такие важные для АПТ свойства, как нефропротекция [21, 22], способность предотвращать развитие инсульта у пожилых больных [19].

#### ИАПФ+АК и БРА+АК

К числу рациональных комбинаций относят также сочетание ИАПФ или БРА с АК (см. табл. 3, 4). ИАПФ и АК

снижают АД посредством вазодилатации, оба класса имеют натрийуретический эффект, однако механизмы их действия различны и, таким образом, взаимодополняют друг друга. Вазодилатирующее действие АК происходит за счет блокады входа ионов кальция в клетку, а вазодилатирующее действие ИАПФ опосредовано за счет снижения активности РААС. В то время как ИАПФ более эффективны у пациентов с высоким уровнем ренина, АК могут быть более эффективными у пациентов с низким уровнем ренина. Комбинированная терапия будет эффективна в обоих случаях вне зависимости от уровня ренина. Негативный баланс натрия, вызванный приемом АК, может привести к увеличению эффективности ИАПФ.

Стимулирующее воздействие на РААС и симпатическую нервную систему ограничивает антигипертензивный эффект АК и может вызывать такие побочные эффекты, как отеки и тахикардия, особенно на фоне монотерапии АК дигидропиридинового ряда. По способности к активации этой системы АК располагаются в следующем порядке (по убыванию): дигидропиридины короткого действия, дигидропиридины длительного действия, недигидропиридиновые АК. Комбинированное использование АК с ИАПФ способствует уменьшению этих эффектов, так как ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпатико-адреналовой системы под действием АК.

Интерес представляет использование в составе комбинаций с ИАПФ не только амлодипина – лидера класса дигидропиридинов, но и других представителей АК длительного действия: лерканидипина, фелодипина и нитрендипина, обладающих дополнительными свойствами (например, доказанная церебропротекция для нитрендипина) [23].

Учитывая эффективность и положительное влияние ИАПФ (БРА) и АК на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, разработанные в последние годы ФК этих лекарственных средств, вероятно, будут шире применяться у лиц, страдающих АГ. Кроме того, препараты обоих классов поддерживают физическую, психическую и сексуальную активность.

#### β-АБ + дигидропиридиновый АК

Преимуществом данных ФК (табл. 5) является то, что все они содержат высокоселективные длительно действующие β-АБ (биспролол, небиволол, метопролол замедленного

Таблица 5. ФК β-АБ+АК, зарегистрированные в РФ

β-АБ	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Бисопролол	Амлодипин	Конкор АМ	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
Небиволол	Амлодипин	Небилонг АМ	5/5
Метопролола сукцинат	Фелодипин	Логимакс	5/47,5
Атенолол	Амлодипин	Теночек	50/5

Таблица 6. ФК β-АБ + диуретик, зарегистрированные в РФ

β-АБ	Диуретик	Торговое название	Дозировка, мг
Бисопролол	ГХТ	Лодоз	2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25
		Арител Плюс	2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25
		Бисангил	2,5/6,25, 5/6,25
		Бипрол плюс	5/12,5, 10/25
Небиволол	ГХТ	Небилонг Н	5/12,5
Атенолол	Хлорталидон	Тенорокс	50/12,5, 100/25
		Тенорик	50/12,5, 100/25
		Теноретик	100/25
		Тенонорм	50/12,5, 100/25
		Атенолол комpositum Сандоз	50/12,5, 100/25
		Атенолол комpositum	50/12,5, 100/25
Пиндолол	Клопамид	Вискалдикс	10/5

Таблица 7. Многокомпонентные ФК АГП

Состав	Торговое название	Дозировка, мг
Амлодипин + периндоприл + индапамид	Ко-Дальнева	10/8/2,5, 10/4/1,25, 5/8/2,5, 5/4/1,25, 5/2/0,625
Винпоцетин + индапамид + метопролол + эналаприл	Гипотэф	2,5/0,75/25/5
Валсартан + амлодипин + ГХТ	Ко-эксфорж	160/10/12,5, 160/10/25, 160/5/12,5, 160/5/25

высвобождения) и длительно действующие АК (чаще амлодипин). В данных комбинациях реализуется рациональное сочетание вазоселективного действия амлодипина (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления) и кардиопротективного действия β-АБ, что в итоге способствует снижению количества приступов стенокардии, предотвращает ремоделирование миокарда левого желудочка, улучшает кровоснабжение головного мозга и пр.

Наиболее предпочтительно применение такой ФК у следующих групп:

- стабильная ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда в анамнезе (комбинация оказывает не только антигипертензивное, но и антиангинальное действие);
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

### β-АБ + диуретик

Данная комбинация – самая неоднозначная комбинация (табл. 6), использование ее ограничено (в настоящее время принимают не более 4% пациентов) из-за риска развития нарушений углеводного и липидного обмена, а также сексуальной дисфункции [24].

С целью снижения риска нежелательных явлений при использовании этих ФК не следует назначать их пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, повышенными индексами инсулинорезистентности.

### Фиксированные комбинации, включающие 3 антигипертензивных компонента

В клинической практике имеются ФК, содержащие больше 2 препаратов в таблетке. В настоящий момент в

РФ зарегистрированы 3 таких препарата: 2 представляют собой комбинацию блокатора РААС, АК и диуретика, 1 включает не только ИАПФ, диуретик и β-АБ, но и нейропротектор винпоцетин (табл. 7).

Трехкомпонентная ФК может оказаться полезной при лечении пациентов с недостаточным контролем АД на двух препаратах, но она потребует от врача и пациента серьезных усилий при титрации доз (в таком случае удобно наличие «линейки» с различными дозировками) и сложностью выявления причины нежелательных лекарственных явлений.

### Заключение

Таким образом, необходимость оптимизации фармакотерапии АГ расширяет показания для комбинированной фармакотерапии и более широкого использования ФК АГП, количество которых неуклонно растет в последние годы.

Среди ФК лидирующие позиции занимают комбинации препаратов, блокирующих активность РААС, с диуретиками. Одной из таких комбинаций является БРА кандесартан + ГХТ. Кандесартан наряду с выраженным долгосрочным антигипертензивным действием обладает органопротективными свойствами (вызывает обратное развитие ГЛЖ, оказывает нефропротекцию), антидиабетогенным действием, предупреждает развитие мозгового инсульта. Опыт клинического применения кандесартана свидетельствует о высокой эффективности и хорошем спектре безопасности у разных категорий больных АГ, при сочетанной патологии, при ХСН, СД, ожирении как в монотерапии, так и в составе ФК.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Iu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zaboлеvaniy v Rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
3. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / *Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii»*, 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]
4. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
5. Шальнова С.А., Кукushkin С.К., Маношкина Е.М., Тимофеева Т.Н. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009; 12: 39–42. / Shal'nova S.A., Kukushkin S.K., Manoshkina E.M., Timofeeva T.N. Arterial'naia gipertenzia i priverzhennost' terapii. *Vrach*. 2009; 12: 39–42. [in Russian]
6. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598–605.
7. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертонией: фиксированные комбинации лекарственных средств. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (1): 22–8. / Morozova T.E., Iudina I.Iu. Sovremennaia strategiya uluchsheniia priverzhennosti lecheniiu bol'nykh arterial'noi gipertoniei: fiksirovannye kombinatsii lekarstvennykh sredstv. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (1): 22–8. [in Russian]
8. Юдина И.Ю., Морозова Т.Е. Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Лечащий врач*. 2015; 2: 8–12. / Iudina I.Iu., Morozova T.E. Klinicheskoe primeneniye fiksirovannykh kombinatsii anti-gipertenzivnykh lekarstvennykh sredstv. *Lechashchii vrach*. 2015; 2: 8–12. [in Russian]
9. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III. *Фарматека*. 2010; 13: 87–95. / Leonova M.V., Belousov Iu.B., Shteinberg L.L. i dr. Analiz farmakoterapii arterial'noi gipertenzii po rezul'tatam issledovaniia PIFAGOR III. *Farmateka*. 2010; 13: 87–95. [in Russian]
10. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертонией). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 11–8. / Leonova M.V., Belousov Iu.B., Shteinberg L.L. i dr. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR IV (opros patsientov s arterial'noi gipertoniei). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 11–8. [in Russian]
11. Spratt J, Shiels A, Williams B et al on behalf of the LVH study group. Effects of candesartan cilexetil on left ventricular and arterial structure and function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S188.
12. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
13. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden efficacy Evaluation (ALPINE) study. *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
14. Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
15. Vauquelin G, Fierens FLP, Verheijen I et al. Distinctions between non-peptide angiotensin II AT1-receptor antagonists. *JRAAS* 2001; 2 (Suppl. 1): S24–S31.
16. Unger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. *Blood Pressure* 2001; 10 (Suppl. 1): 12–6.
17. Unger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
18. Van Lier JJ, van Heiningen PNM, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of 14C-candesartan and 14C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 2): S27–S28.
19. Pfeffer MF, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM-overall program. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
20. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al. Effect of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48–53.
21. Burgess E. Renal effects of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Pressure* 2000; 10 (Suppl. 1): 17–20.
22. Morgensen E, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit Med J* 2000; 321: 1440–4.
23. Thijs L, Staessen JA, Beleva S et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 298–306.
24. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Андрущишина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru

Юдина Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru

# Верапамил замедленного высвобождения: возможности применения в клинической практике

Н.И.Гапонова<sup>✉</sup>, В.Р.Абдрахманов

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В обзоре отражены результаты применения верапамила (препарат Изоптин® СР) пролонгированного действия в клинической практике. Многочисленные рандомизированные клинические исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность применения препарата Изоптин® СР при артериальной гипертензии, а также у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца, хроническими обструктивными заболеваниями легких, нарушениями углеводного и липидного обмена. Доказано преимущество применения препарата Изоптин® СР (верапамил) при наджелудочковых нарушениях сердечного ритма.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, блокаторы кальциевых каналов, верапамил, Изоптин® СР замедленного высвобождения.

<sup>✉</sup>nade-gaponova@yandex.ru

**Для цитирования:** Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Верапамил замедленного высвобождения: возможности применения в клинической практике. Системные гипертензии. 2016; 13 (3):

## Prolonged release verapamil: application in clinical practice

N.I.Gaponova<sup>✉</sup>, V.R.Abdrakhmanov

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The review shows the results of the use of prolonged release verapamil (Isoptin® SR) in clinical practice. Numerous randomized clinical studies confirm the high efficiency and safety of Isoptin® SR in patients with arterial hypertension, as well as in patients with arterial hypertension in combination with ischaemic heart disease, chronic obstructive pulmonary diseases and disorders of carbohydrate and lipid metabolism. The advantage of Isoptin® SR (verapamil) application in case of supraventricular arrhythmias has been proven.

**Key words:** arterial hypertension, calcium channel blockers, verapamil, Isoptin® SR prolonged-release tablets.

<sup>✉</sup>nade-gaponova@yandex.ru

**For citation:** Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Prolonged release verapamil: application in clinical practice. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3):

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) относятся к классу основных лекарственных средств, применяемых в разных клинических ситуациях, позволяя устранять симптомы многих сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Препараты этой группы весьма разнообразны, отличаются химической структурой, клинической фармакологией и возможными побочными эффектами. Объединяющий механизм БКК – торможение тока ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что способствует снижению периферического сопротивления сосудов и артериальной дилатации с последующим антигипертензивным эффектом.

В клинической практике применяются две подгруппы препаратов БКК: дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, исрадипин и др.) и недигидропиридины (верапамил и др.). Между препаратами имеются серьезные фармакодинамические различия по характеру влияния на сердечно-сосудистую систему. Так, дигидропиридиновые БКК, применяемые как эффективные гипотензивные и антиангинальные средства, при длительном применении могут ухудшать прогноз пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Метаанализ [2], основанный на 16 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, подтвердил дозозависимое увеличение смертности пациентов с ИБС, получавших нифедипин. Выявленные осложнения в определенной степени объясняются реактивной гиперактивностью симпатической нервной системы с возможным развитием артериальной гипотензии и тахикардии.

Недигидропиридиновые БКК, в частности верапамил, наряду с выраженным антигипертензивным эффектом обладают дополнительным антиаритмическим действием, в частности успешно устраняют наджелудочковые нарушения сердечного ритма. В то же время прием короткодействующего верапамила сопровождается большим размахом терапевтической концентрации препарата в плазме [1], что нередко приводит к выраженной вариабельности уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Указанный недостаток верапамила удалось устранить с внедрением в клиниче-

скую практику пролонгированной формы верапамила (препарат Изоптин® СР, ООО «Эбботт Лэбораториз»), обеспечивающей замедленное высвобождение активного вещества на протяжении 24 ч.

### Клиническая фармакология

Препарат Изоптин® СР по химической структуре является производным фенилалкиламина. В отличие от большинства БКК, которые по химической структуре относятся к производным 1-, 4-дигидропиридина (амлодипин, нифедипин, исрадипин и др.), препарат Изоптин® СР наряду с антигипертензивным эффектом обладает выраженным антиаритмическим действием. Благодаря задержке проведения импульса в атриовентрикулярном узле препарат эффективно купирует пароксизмы реципрокной узловой тахикардии. У пациентов с тахисистолической формой фибрилляции предсердий замедляет ритм сокращений желудочков, позволяя добиваться нормосистолии. Пациенты с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получающие препарат Изоптин® СР, более длительное время удерживают синусовый ритм. Такое благоприятное действие объясняется тем, что препарат ослабляет электрическое и механическое ремоделирование предсердий, которое развивается во время пароксизмов фибрилляции предсердий и удерживается некоторое время после восстановления синусового ритма [3, 4].

Вместе с тем препарат Изоптин® СР противопоказан пациентам с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW), так как, замедляя атриовентрикулярное проведение, он может ускорять проведение возбуждения по дополнительным путям. Также препарат противопоказан пациентам с синдромом слабости синусового узла и атриовентрикулярной (АВ)-блокадой 2–3-й степени.

По сравнению с другими БКК препарат Изоптин® СР более существенно улучшает функцию вегетативной нервной системы. Так, в исследовании VAMPHYRE (The effects of Verapamil and Amlodipine on autonomic function in Patients with Hypertension at Rest and during Exercise study), в котором сравнивалась клиническая фармакология верапамила и амлодипина, подтверждено более эффективное устранение верапамилем преобладания у пациентов



с АГ симпатического звена в равновесии симпатической нервной системы и блуждающего нерва. Уровень норадреналина плазмы при терапии верапамилом оказался ниже, чем при приеме амлодипина [5].

Необходимо отметить, что выявлено выраженное нефропротективное действие препарата Изоптин® СР. У пациентов с АГ наблюдается дилатация афферентных и эфферентных артериол нефрона с последующим увеличением почечного кровотока, что способствует нормализации внутривенного давления и в конечном итоге снижает риск развития почечной недостаточности [6]. Указанное действие выгодно отличает препарат Изоптин® СР от БКК дигидропиридинового ряда, приближая его клинические эффекты к ренопротективному действию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [7].

Внедрение в клиническую практику ретардной формы верапамила (Изоптин® СР), обеспечивающей замедленное высвобождение активного вещества на протяжении 24 ч, позволяет устранить серьезный недостаток препарата, а именно кратковременный характер фармакологических эффектов обычного верапамила.

### Антигипертензивная эффективность

Препарат Изоптин® СР обладает выраженным антигипертензивным действием, при этом препарат эффективно снижает как систолическое (САД), так и диастолическое АД (ДАД) [8–11]. Важно подчеркнуть, что вазодилатация периферических артерий, обусловленная снижением общего периферического сосудистого сопротивления не сопровождается рефлекторной активацией симпатической нервной системы. Более того, при лечении препаратом Изоптин® СР, в отличие от большинства других БКК, у пациентов с АГ с повышенной симпатической активностью наблюдается снижение повышенного уровня норадреналина плазмы и устранение тахикардии в результате снижения ЧСС [12].

В долгосрочных исследованиях препарат Изоптин® СР замедленного высвобождения обеспечивал достоверное снижение АД до целевых уровней у 80–90% пациентов, страдающих мягкой формой АГ, и у 75–80% пациентов с умеренной гипертензией [13–17]. Внедрение в клиническую практику пролонгированной формы верапамила позволяет принимать препарат 1 раз в сутки с обеспечением стабильной антигипертензивной эффективности терапии [13]. Таким образом, удается избежать основных недостатков короткодействующего верапамила – кратковременности антигипертензивного эффекта, необходимости приема несколько раз в течение суток и пиковых концентраций препарата в крови, когда вариабельность АД и тахикардия повышают риск осложнений АД [1]. Исключение пиков плазменной концентрации препарата Изоптин® СР существенно уменьшает частоту и выраженность побочных эффектов, способствуя лучшей переносимости терапии и повышению приверженности пациентов лечению [17].

Для клинической практики важное значение приобретает обстоятельство, что антигипертензивное действие препарата Изоптин® СР не зависит от пола, возраста, расовой принадлежности пациентов, а также массы тела и количества потребляемой с пищей поваренной соли и не подвержена влиянию нестероидных противовоспалительных препаратов, что выгодно отличает препарат от диуретиков, β-адреноблокаторов (β-АБ) и ИАПФ [18, 19].

Для большинства пациентов с АГ оптимальная суточная доза препарата Изоптин® СР при монотерапии составляет 240 мг/сут. У отдельных пациентов для достижения целевого уровня АД возможно увеличение дозировки препарата до 360 мг/сут [20], в то же время не следует превышать суточную дозу 480 мг – это чревато развитием сердечно-сосудистых осложнений, таких как брадикардия, артериальная гипотензия, развитие или усиление сердечной недостаточности и др.

Анализируя антигипертензивное действие препарата Изоптин® СР, следует подчеркнуть особенность препарата: чем выше АД, тем более значимо его снижение на фоне лечения. Как показало исследование EVEREST<sup>TM</sup> (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension), если у пациентов с легкой и средней степенью АГ снижение САД и ДАД составило в среднем 15% и 18% соответственно, то в группе пациентов с тяжелой АГ – с ДАД > 115 мм рт. ст. – к окончанию исследования АД снижалось на 20% и 27% соответственно [10].

Пролонгированная форма верапамила (Изоптин® СР) благоприятно влияет на циркадные ритмы колебаний уровня АД. Наряду с достоверным снижением среднесуточных показателей САД и ДАД препарат способствовал восстановлению нормального двухфазного ритма колебаний АД у пациентов с недостаточным снижением его в ночное время, устраняя тем самым хронобиологическую дезадаптацию [21].

### Кардиореспираторные эффекты

Длительное применение препарата Изоптин® СР сопровождается обратным развитием гипертрофии левого желудочка у пациентов с АГ, и такая способность препарата превосходит другие БКК, так как не вызывает активации симпатической нервной системы. За счет устранения тахикардии, уменьшения толщины и увеличения растяжимости стенок левого желудочка улучшается диастолическая функция левого желудочка. Также препарат способен улучшать податливость аорты и крупных артерий, что позволяет рекомендовать его применение у пациентов с изолированной систолической гипертензией [22–25].

Препарат Изоптин® СР эффективно снижает ЧСС у пациентов с тахикардией, в то время как он не влияет на этот показатель у пациентов с нормальным значением. Такая особенность обусловлена точкой приложения препарата – медленными потенциалзависимыми каналами: увеличение ЧСС способствует длительному открытию каналов, что облегчает доступ верапамила к рецепторам и связывание с ними и, таким образом, вызывает отрицательный хронотропный эффект [26].

Выявлена четкая антиангинальная эффективность препарата Изоптин® СР. Исследование INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril Study), в котором участвовали пациенты, страдающие АГ и ИБС, подтвердило способность препарата эффективно снижать смертность и риск сердечно-сосудистых осложнений (мозговой инсульта и нефатальный инфаркт миокарда) [27]. При этом эффективность терапии верапамилом замедленного высвобождения по результатам снижения количества приступов стенокардии оказалась на 15% выше, чем в группе пациентов, получавших β-АБ атенолол.

При суточном мониторинговании электрокардиограммы на фоне приема препарата Изоптин® СР общая продолжительность «немой» ишемии миокарда (спонтанной и индуцированной нагрузкой) оказалась меньше, чем в группе пациентов, получавших нифедипин и изосорбида динитрат [28]. Сравнительный анализ эффективности препарата Изоптин® СР и метопролола ретардной формы у пациентов со стабильной стенокардией (исследование APSIS – The Angina Prognosis Study in Stockholm) подтвердил одинаковое влияние препаратов на риск развития нефатального инфаркта миокарда, толерантность к физическим нагрузкам и сердечно-сосудистую смертность [29]. В то же время в отличие от метопролола препарат Изоптин® СР способствовал уменьшению агрегационной способности тромбоцитов.

Клинические исследования подтверждают благоприятное влияние верапамила замедленного высвобождения на прогноз пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда. В исследовании DAVIT II (The Danish Verapamil Infarction Trial) лечение препаратом Изоптин® СР, начатое с 7–15-го дня острого инфаркта миокарда, позволило уменьшить частоту повторного инфаркта миокарда на

23% [30]. При этом риск повторных приступов стенокардии, согласно рандомизированному клиническому исследованию CRIS (A controlled Trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study), уменьшился на 20% [31].

При угрозе развития рестеноза у пациентов с коронароангиопластикой длительное лечение верапамилом замедленного высвобождения оказывает антиатерогенное действие (исследование VHAS – The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study), предупреждая, в частности, трансформацию гладкомышечных клеток, их пролиферацию и миграцию, что способствует уменьшению риска возобновления приступов стенокардии [32].

К числу наиболее частых коморбидных состояний относится сочетание АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Частога такой патологии достигает 34,3% [33]. Лечение таких пациентов затруднено тем, что ряд антигипертензивных препаратов, таких как β-АБ и ИАПФ, может привести к развитию бронхоконстрикции, усугубляя тем самым течение ХОБЛ. Препаратами выбора для антигипертензивной терапии у таких пациентов являются БКК. Назначение препарата Изоптин® СР для лечения АГ у пациентов с сопутствующей ХОБЛ особенно привлекательно с учетом дополнительных фармакологических свойств препарата: бронходилатирующее действие; снижение повышенного давления в легочной артерии за счет вазодилатации сосудов малого круга [34].

Необходимо также отметить улучшение вентиляционно-перфузионных отношений в результате подавления компенсаторной вазоконстрикции [35]. В то же время следует учитывать возможность усугубления гипоксемии у пациентов с ХОБЛ при назначении высоких доз верапамила, способствующих избыточному подавлению компенсаторной вазоконстрикции бронхиальных артерий. В целях исключения такого осложнения длительное лечение верапамилом у пациентов с ХОБЛ целесообразно проводить под динамическим контролем пульсоксиметрии.

В клинической практике ХОБЛ нередко сочетается с поражением артерий нижних конечностей, сопровождающимся клиническим синдромом «перемежающейся хромоты». Такая коморбидность объясняется наличием объединяющего фактора риска – курение. Препарат Изоптин® СР у таких пациентов наряду с вазодилатационным эффектом обладает антиатерогенным действием, способствуя замедлению атеросклеротического поражения сосудов.

Особенно перспективно использование препарата Изоптин® СР для лечения наджелудочковых аритмий у пациентов с ХОБЛ. В 2006 г. Американская и Европейская ассоциации кардиологов выработали совместные рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у пациентов с ХОБЛ. В этих рекомендациях предпочтение отдается назначению недигидропиридиновой группы БКК (верапамил и др.).

При суправентрикулярной тахикардии и частой суправентрикулярной экстрасистолии наибольший антиаритмический эффект достигается при назначении препарата Изоптин® СР. У пациентов с мультифокальной предсердной тахикардией также предпочтительно назначение данного препарата. Верапамил рассматривается как препарат выбора для лечения и профилактики пароксизмов реципрокной узловой тахикардии. Вместе с тем применение верапамила противопоказано у пациентов с синдромом WPW, так как препарат может ускорить проведение возбуждения по дополнительным предсердно-желудочковым путям. Также следует учитывать возможность развития брадикардии и АВ-блокады, что требует регулярного ЭКГ-контроля при проведении длительной терапии верапамилом.

### Метаболические эффекты

В отличие от диуретиков и β-АБ БКК не оказывают отрицательное воздействие на метаболические процессы в организме, поэтому они рассматриваются как препараты

выбора для монотерапии с сопутствующей патологией. Не отмечено нежелательное влияние на углеводный обмен, более того, получены данные, согласно которым препарат Изоптин® СР повышает толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [36]. Исследование SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) [37] подтвердило благоприятное действие препарата на уровень липидов и самочувствие пациентов с АГ. Кроме того, на фоне лечения препаратом Изоптин® СР происходило увеличение содержания липопротеидов высокой плотности.

### Безопасность

Препарат Изоптин® СР отличается хорошей переносимостью. В отличие от других БКК препарат безопасен у пожилых пациентов, тогда как нифедипин и дилтиазем способны повышать риск развития ИБС.

БКК являются единственными антигипертензивными препаратами, эффективность которых не снижается при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами, нередко назначаемыми для длительного лечения пациентов с сопутствующей патологией опорно-двигательной и костно-суставной системы различной этиологии, в частности дорсопатией, ревматоидным и подагрическим артритом.

У пациентов с ХОБЛ, болезнью Рейно за счет вазодилатационного и антиатерогенного действия препарат способствует замедлению атеросклеротического поражения сосудов [38].

### Побочное действие

При длительном применении препарата Изоптин® СР нежелательные явления отмечаются примерно у 10–15% пациентов. К встречающимся побочным эффектам относятся запоры, периферические отеки, головноекружение, головная боль, тошнота. Развитие запоров наиболее характерно для пациентов пожилого возраста. Вместе с тем такая способность препарата послужила основанием для его использования в качестве антидиарейного средства при лечении пациентов АГ с сопутствующим синдромом раздраженного кишечника.

Отменять препарат Изоптин® СР из-за побочного эффекта приходится лишь в 3–5% случаев [3, 9–11]. К редким осложнениям, требующим отмены препарата, относятся: брадикардия, развитие или усиление сердечной недостаточности, аллергические реакции по типу крапивницы, ангионевротического отека и др.

К противопоказаниям для назначения препарата Изоптин® СР относятся: острый период инфаркта миокарда (1-я неделя заболевания), острая и хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, брадикардия с ЧСС < 50 уд/мин, АВ-блокада 2–3 степени, синдром слабости синусового узла, синдромы WPW и Клерка–Леви–Кристеско (CLC).

Необходимо исключить одновременное назначение препарата с β-АБ и сердечными гликозидами, так как оно чревато развитием жизнеугрожающей АВ-блокады и сердечной недостаточности.

Следует также воздержаться от применения препарата Изоптин® СР во время беременности (особенно в I триместре) и в период кормления грудью.

С учетом возможного развития токсического эффекта даже от обычных терапевтических доз нежелательно назначение верапамила для антигипертензивной терапии у пациентов с сопутствующим циррозом печени [39], так как верапамил активно метаболизируется в печени.

### Заключение

Недигидропиридиновый БКК препарат Изоптин® СР является эффективным и безопасным лекарственным средством для длительного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь АГ и ИБС. Однократный прием в дозе 240 мг обеспечивает поддержание необходимой концентрации препарата в течение суток, исключая нежелательную вариабельность уровня АД и

# Изоптин® СР 240

240 мг Верапамил

## Изоптин® СР 240 – оригинальный\* верапамил пролонгированного действия для пациентов с АГ\*\* и тахикардией\*\*\*1

### ПРЕИМУЩЕСТВА

- Особая форма таблетки с замедленным высвобождением<sup>2</sup>
- Значимые преимущества в нефропротекции перед другими антагонистами кальция<sup>3</sup>
- Метаболически благоприятный профиль безопасности по сравнению с бета-блокаторами<sup>4</sup>
- Удобная упаковка №30 на 1 месяц терапии



**Международное непатентованное или группировочное название:** верапамил. **Регистрационный номер:** П N015230/01. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой, 240 мг. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца, включая хроническую стабильную стенокардию (классическая стенокардия напряжения), нестабильную стенокардию, стенокардию, обусловленную спазмом коронарных сосудов (стенокардия Принцметала); пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; фибрилляция/трепетание предсердий, сопровождающиеся тахикардией (за исключением синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и Лауна-Ганона-Левина). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата; кардиогенный шок; атриовентрикулярная блокада II или III степени, за исключением пациентов с искусственным водителем ритма; синдром слабости синусового узла, за исключением пациентов с искусственным водителем ритма; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка менее 35 % и/или давлением заклинивания легочной артерии более 20 мм рт. ст., за исключением сердечной недостаточности, вызванной наджелудочковой тахикардией, подлежащей лечению верапамилом; фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта, Лауна-Ганона-Левина). Данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахикардии, в т.ч. фибрилляции желудочков в случае приема верапамила; беременность, период грудного вскармливания (эффективность и безопасность не установлены); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); применение с ивабрадином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **С осторожностью:** выраженное снижение АД, острый инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, АВ-блокада I степени, брадикардия, асистолия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушение функции почек и/или тяжелые нарушения функции печени, заболевания, затрагивающие нервно-мышечную передачу (миастения гравис, синдром Ламбурга-Итона, мышечная дистрофия Дюшенна) однократный прием с сердечными гликозидами, миодилом, флаксанидом, симвастином, повастатином, эрваситом и другими гипохолестеринемическими препаратами для лечения ВИЧ-инфекции, бета-адреноблокаторами для приема внутрь, средствами, связывающимися с белками плазмы крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), пожилой возраст. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** нет достаточных данных о применении препарата Изоптин® СР 240 у беременных женщин. Исследования на животных не выявляют прямого или косвенного токсического действия на репродуктивную систему. В связи с тем, что результаты исследований лекарственных средств на животных не всегда позволяют прогнозировать ответ на лечение у человека, препарат Изоптин® СР 240 можно применять при беременности только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Верапамил проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в крови пупочной вены при родах. Верапамил и его метаболиты выделяются в грудное молоко. Имеющиеся ограниченные данные в отношении приема препарата Изоптин® СР 240 показывают, что доза верапамила, которую получают грудные дети с молоком матери, достаточно мала (0,1–1 % от дозы верапамила, которую приняла мать), и применение верапамила может быть совместно с кормлением грудью. Однако нельзя исключать наличие риска для новорожденных и грудных детей. Учитывая возможность возникновения серьезных побочных эффектов у грудных детей, препарат Изоптин® СР 240 в период грудного вскармливания следует применять только в случае, если польза применения для матери превышает потенциальный риск для ребенка. **Способ применения и дозы:** внутрь. Изоптин® СР 240 следует проглатывать целиком, запивая водой, желательно во время приема пищи или сразу после еды, таблетки нельзя рассасывать или разжевывать. Таблетки можно делить по нанесенной риске. Дозу препарата Изоптин® СР 240 следует подбирать индивидуально в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания. Доза для всех рекомендуемых показаний к применению варьирует от 120 (1/2 таблетки) один раз в сутки или в 2 приема с интервалом в 12 часов. При длительном лечении суточная доза не должна превышать 480 мг, однако при кратковременной терапии возможно использование более высокой суточной дозы. В максимальной суточной дозе препарат Изоптин® необходимо принимать только в стационаре. Нет ограничений в отношении длительности приема препарата Изоптин® СР 240. Не следует резко отменять препарат Изоптин® СР 240 после длительной терапии, рекомендуется постепенно снижать дозу (с применением препарата Изоптин® в дозах 40 мг и 80 мг) до полной отмены препарата. Нарушение функции почек. Препарат Изоптин® СР 240 у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем (см. раздел «Особые указания»). Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени метаболит верапамила замедлен в большей или меньшей степени в зависимости от тяжести нарушения функции печени, что приводит к усилению и увеличению длительности действия верапамила. Поэтому дозу препарата Изоптин® СР 240 у пациентов с нарушением функции печени следует подбирать с особой осторожностью и лечение начинать с более низких доз (возможно применение препарата Изоптин® в дозах 40 мг и 80 мг). **Побочное действие:** головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, брадикардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, выраженное снижение АД, «приливы» крови к коже лица, периферические отеки и повышенная утомляемость. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, переходящая в АВ-блокаду и остановку деятельности синусового узла («синус-арест»); гипертония, ступор и метаболический ацидоз. Имеются сообщения о случаях смерти в результате передозировки. Лечение: следует проводить поддерживающую симптоматическую терапию. При передозировке эффективными мероприятиями являются бета-адренергическая стимуляция и/или пероральное введение препаратов кальция (кальция хлорид). При клинически значимых гипотензивных реакциях или АВ-блокаде следует ввести вазопрессорные препараты или кардиостимуляцию соответственно. При асистолии необходимо применить бета-адренергическую стимуляцию (изопроterenol). Другие вазопрессорные препараты или реанимационные мероприятия. Учитывая замедленное всасывание препарата пролонгированного действия, пациентам могут потребоваться наблюдение и госпитализация в течение 48 часов. Гемодиализ не эффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** исследования in vitro свидетельствуют о том, что верапамил метаболизируется под действием изоферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P450. Верапамил является ингибитором изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Клинически значимое взаимодействие было отмечено при одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4, при этом наблюдалось повышение концентрации верапамила в плазме крови, в то время как индукторы изофермента CYP3A4 снижали концентрацию верапамила в плазме крови. При одновременном применении подобных препаратов следует учитывать возможность изменения взаимодействия. Средства для лечения ВИЧ-инфекции: некоторые препараты для лечения ВИЧ-инфекции, такие как ритонавир, могут ингибировать метаболизм верапамила, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови. Следует соблюдать осторожность или снизить дозу верапамила. Гипотензивные средства, диуретики, вазодилаторы: усиление антигипертензивного действия. Антикоагулянты: при одновременном применении с диабтираном может возникнуть риск кровотечения. **Полная информация по взаимодействию препарата с другими лекарственными средствами представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания:** острый инфаркт миокарда: препарат Изоптин® СР 240 следует применять с осторожностью пациентам с острым инфарктом миокарда, осложненным брадикардией, выраженным снижением АД или дисфункцией левого желудочка. Бета-адреноблокаторы и антиаритмические средства: взаимное усиление влияния на сердечно-сосудистую систему (АВ-блокада высокой степени, значительное снижение ЧСС, обострение сердечной недостаточности и выраженное снижение АД). Бессимптомная брадикардия (60 уд/мин) с миграцией ритма по предсердию наблюдается у пациента, одновременно принимающего тимолол (ост-джен-облокетор) в форме глазных капель и верапамил внутрь. Диоксин: в случае однократного приема верапамила с диоксинном следует уменьшить дозу диоксина. Сердечная недостаточность: пациентам с сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка свыше 35 % необходимо добиться стабильного состояния перед началом приема препарата Изоптин® СР 240 и проводить соответствующую терапию в дальнейшем. Нарушения нервно-мышечной передачи: препарат Изоптин® СР 240 следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями, затрагивающими нервно-мышечную передачу (миастения гравис, синдром Ламбурга-Итона, мышечная дистрофия Дюшенна). Нарушения функции почек: препарат Изоптин® СР 240 у пациентов с нарушениями функции почек следует применять с осторожностью и под тщательным контролем. Верапамил не выводится при гемодиализе. Нарушения функции печени: препарат Изоптин® СР 240 следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. **Полная информация по особым указаниям представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами:** препарат Изоптин® СР 240 может оказывать влияние на быстроту психомоторных реакций вследствие антигипертензивного действия и в результате индивидуальной чувствительности. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Особенно это важно в начале лечения, при повышении дозы или при переходе с терапии другим препаратом. **Срок годности:** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.** ИМН от 06.05.2016

\* Под оригинальным препаратом понимается референтный препарат согласно ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств»

\*\* АГ - артериальная гипертензия, \*\*\* наджелудочковая

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1, 6-й этаж  
Телефон: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81, www.abbott-russia.ru

RUIS0160983/01.08.2016

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Follath E et al. Once a day verapamil in essential hypertension. Br J Clin Pharmacol, 1986; 21:5149-5153.

2. Добрынина, Царькова. БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В НЕФРОПРОТЕКЦИИ. Нефрология. 2004. том 8. №1, с. 7-21.

3. INVEST Investigators. Calcium antagonists in non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-randomized Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Dec 3;290(12):1805-16.



ЧСС. Препарат является надежной альтернативой  $\beta$ -АБ при невозможности их использования.

Целесообразно назначение препарата Изоптин® СР при следующих патологиях:

- АГ у лиц любого возраста с повышенной активностью симпатической нервной системы, особенно в тех случаях, когда противопоказаны  $\beta$ -АБ;
- изолированная систолическая гипертензия у пациентов пожилого возраста;
- АГ в сочетании с ИБС: для лечения стенокардии, в особенности у пациентов с вариантной стенокардией (стенокардия Принцметала); пациентов с инфарктом мио-

карда без признаков систолической сердечной недостаточности (за исключением 1-й недели заболевания); после коронарной ангиопластики;

- АГ в сочетании с ХОБЛ;
- АГ с сопутствующими наджелудочковыми аритмиями, особенно при тахисистолической форме фибрилляции предсердий и узловой тахикардии, за исключением синдромов WPW и CLC;
- АГ в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обмена;
- АГ у пациентов с сопутствующей патологией опорно-двигательного аппарата, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты длительное время.

#### Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья. Системные гипертензии. 2015; 12 (12): 49–56. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Blokatory kal'tsievyykh kanalov: bolee 50 let na strazhe zdorov'ya. Systemic Hypertension. 2015; 12 (12): 49–56. [in Russian]
2. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92 (5): 1326–31.
3. Lee SH, Yu WC, Cheng JJ et al. Effect of verapamil on long-term tachycardia – induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 2000; 101: 200–6.
4. Leisstad E, Alknes G, Verburg E et al. Atrial contractile dysfunction after short-term atrial fibrillation is reduced by verapamil but increased by BAY K 8644. *Circulation* 1996; 93: 1736–54.
5. Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1083–9.
6. Harris DCH, Hammond WS, Bure TJ et al. Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 1987; 31: 41–6.
7. Bacris GZ, Copley JB, Vicknair N et al. Verapamil SR has similar nephroprotective properties to lisinopril and is significantly better in comparison to atenolol. *Kidney International* 1996; 50: 1641–59.
8. Stadler P, Leonardi L, Riesen W et al. Cardiovascular effects of verapamil in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 485–92.
9. Speders S, Sosna J, Schumacher A et al. Efficacy and tolerability of Isopstin SR in essential hypertension. *Hochdruck* 1988; 8: 3–14.
10. EVEREST<sup>TM</sup> – Evaluation of Verapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension. Multicentre trial of the antihypertensive efficacy and safety of Verapamil SR. *Act Med Int* 1990; 2: 3–7.
11. Кукес В.Г., Красных Л.М., Телпоногова Е.В. Применение Изоптина SR в лечении артериальной гипертонии. *Клин. фармакология и терапия*. 1999; 8: 51–2. / Kukes V.G., Krasnykh L.M., Telponogova E.V. Primenenie Izoptina SR v lechenii arterial'noi gipertonii. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 1999; 8: 51–2. [in Russian]
12. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1453–8.
13. Zachariah P, Sheps S, Oshrain C et al. Antihypertensive efficacy of sustained-release verapamil. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 536–46.
14. Speders S, Sosna J, Schumacher A et al. Efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in essential hypertension: results of a multicentric phase IV study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (Suppl. 4): S.47–S.49.
15. Cummings JM, Amadio P, Nelson L. The role of calcium channel blocker in the treatment of essential hypertension. *Arch Intern Med* 1991; 151: 250–9.
16. Маколкин В.И. Изоптин СР 240 – эффективный антигипертензивный и антиишемический препарат. Артериальная гипертензия. 2006; 3: 233–6. / Makolkin V.I. Izoptin SR 240 – effektivnyy antigipertenzivnyy i antiishemicheskii preparat. *Arterial'naya gipertenziya*. 2006; 3: 233–6. [in Russian]
17. Hla K, Henry J, Latham A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two formulations of verapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 661–4.
18. Weinberger MH. The relationship of sodium balance and concomitant diuretic therapy to blood pressure response with calcium channel entry blockers. *Am J Med* 1991; 90 (Suppl. 5A): S.15–S.20.
19. Weir M, Lavin P. Comparison of the efficacy and tolerability of lisinopril and sustained – release verapamil in older patients with hypertension. *Clin Ther* 1991; 13 (3): 401–8.
20. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G et al. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30 (7): 685–8.
21. Манукян А.В., Сидоренкова Н.Б., Лаврентьев А.В. Влияние пролонгированных антагонистов кальция на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления больных с артериальной гипертензией высокого риска. *Фармакология*. 2006; 7 (9): 228–35. / Manukyan A.V., Sidorenkova N.B., Lavrent'ev A.V. Vliianie prolongirovannykh antagonistov kal'tsiia na tsirkadiannyi i ul'tradiannyi ritmy arterial'nogo davleniia bol'nykh s arterial'noi gipertoniei vysokogo riska. *Farmakologiya*. 2006; 7 (9): 228–35. [in Russian]
22. Schmierer RE, Messerli FH, Garavaglia GE et al. Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. *Circulation* 1987; 75 (5): 1030–6.
23. Granier P, Douste-Blazy M, Tredez P et al. Improvement in left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function following verapamil therapy in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39 (Suppl. 1): S.45–S.46.
24. Van Merode T, Van Bortel L, Smeets FA et al. The effect of verapamil on carotid artery distensibility and cross-sectional compliance in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 1: 109–13.
25. Breithaupt-Grogler K, Gerhardt G, Lehmann G et al. Blood pressure and aortic elastic properties-verapamil SR/trandolapril compared a metoprolol/hydrochlorothiazide combination therapy. *Int J Clin Pharm Ther* 1998; 36: 425–31.
26. Ferrari R, Cuchnt K, Bobgneti R et al. How do calcium antagonists differ in clinical practice? *Cardiovasc Drug Therapy* 1994; 8 (Suppl. 3): S.566–S.575.
27. Pepine C, Handberg E, Cooper-De-Hoff R et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
28. Pallone NM. Effect of calcium antagonists in the treatment of silent ischemic heart disease. *Curr Ther Res* 1989; 45: 339–46.
29. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Effect of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (AP-SIS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76–81.
30. The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II: Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 331–401.
31. Rengo F, Carboni P, Pahor M et al. A controlled Trial of verapamil inpatients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS). *Am J Cardiol* 1996; 77: 365–9.
32. Hoberg E, Dietz R, Frees U et al. Verapamil treatment after coronary angioplasty in patients at high risk of recurrent stenosis. *Br Heart J* 1994; 71: 254–60.
33. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Жилова Е.В. и соавт. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническим obstructивным заболеванием легких. *РМЖ*. 2003; 9: 535–8. / Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Zhilova E.V. i soavt. Kliniko-funktsional'nye osobennosti arterial'noi gipertonii u bol'nykh khronicheskim obstructivnym zabozevaniem legkikh. *RMZh*. 2003; 9: 535–8. [in Russian]
34. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией. *РМЖ*. 2005; 13: 672–5. / Dvoretckii L.I. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh KhOBL v sochetanii s arterial'noi gipertoniei i drugoi patologiei. *RMZh*. 2005; 13: 672–5. [in Russian]
35. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Особенности лечения артериальной гипертензии при хронических obstructивных заболеваниях легких. *РМЖ*. 2003; 19: 1048–51. / Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Osobennosti lecheniia arterial'noi gipertonii pri khronicheskikh obstructivnykh zabozevaniakh legkikh. *RMZh*. 2003; 19: 1048–51. [in Russian]
36. Andersson D, Rojdmarm S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1981; 210 (1–2): 27–33.
37. Libretti A, Catalano M. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP Study Group: Study on Lipids with Isopstin Press. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 2): S.16–S.23.
38. Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS). *J Hypertension* 1997; 15: 1337–44.
39. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical Pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. *Clin Pharmacokinetics* 1986; 11: 425–49.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гапонова Надежда Ильинична – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: nade-gaponova@yandex.ru

Абдрахманов Василь Рауфович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

# Правила подготовки рукописей для авторов

*(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)*

«Системные гипертензии» – официальный научно-практический журнал Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

## Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и

иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

## Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (WebOfScience это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и

новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

## **Права и обязанности сторон**

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и не направлена одновременно в другое издание.

2. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: media@con-med.com

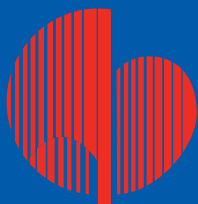
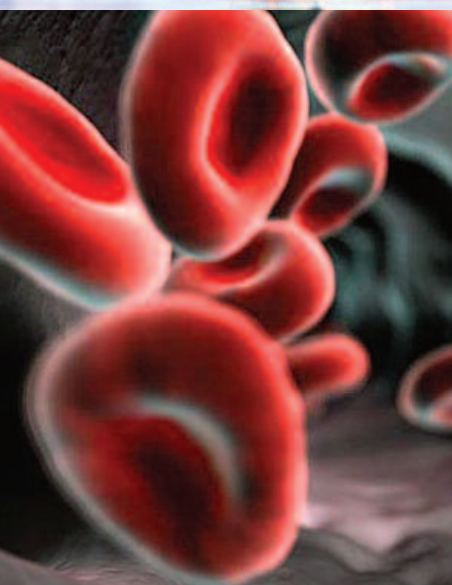
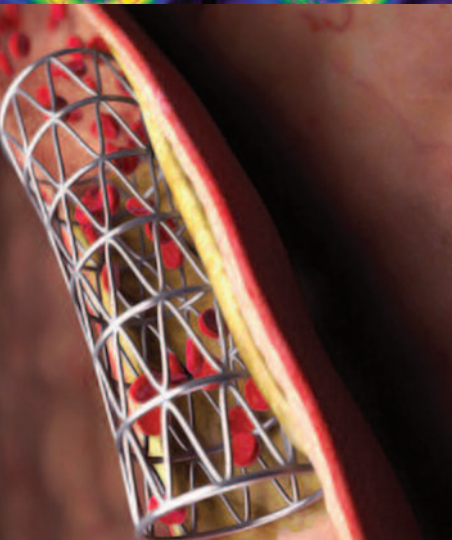
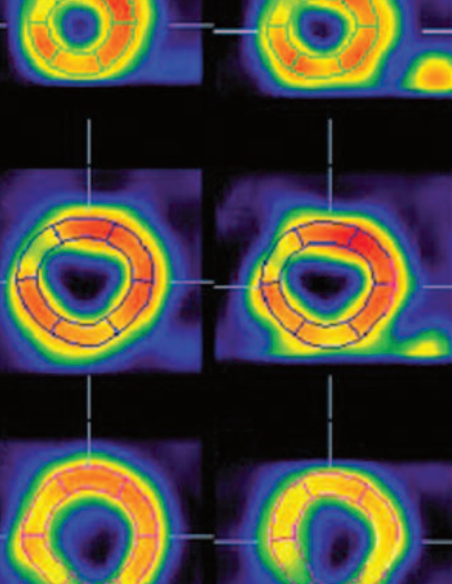
3. Редакция оставляет за собой право сокращать и править статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

5. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

# ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

*IX Всероссийский форум*

**23 - 25 ноября 2016 г.**

**г. Москва**

*Приём тезисов до 1 октября 2016 г.*

*Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ*

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,  
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

*Вся информация на сайте [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)*

# БЕТАЛОК® 30К

$\beta_1$  метопролола сукцинат



## Беталок® 30К – бли30К сердцу врача и пациента!<sup>1</sup>



**Универсальный  
бета-блокатор с замедленным  
контролируемым  
высвобождением...<sup>2</sup>**

**...обеспечивающий стабильный  
клинический эффект  
на протяжении 24 часов за счет  
уникальной формы доставки<sup>3,4</sup>**

ЛИТЕРАТУРА: 1. Russian Pharma Awards. Препарат выбора при терапии артериальной гипертензии из группы бета-блокаторов. [Электронный ресурс]; 22.06.2016. URL: <http://awards.doktorabote.ru/nominations-2015.html>. 2. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]; 22.06.2016. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Беталок® 30К (таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг) с учетом изменений 1,2. Регистрационное удостоверение П №013890/01 от 05.09.2007. 4. Kronig B. Hertz Kreislauf. 1990; 22: 224-6

БЕТАЛОК® 30К КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N013890/01. Торговое название: Беталок® 30К. Международное непатентованное название: метопролол. Лекарственная форма: таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой. Показания к применению. Артериальная гипертензия. Стенокардия. Стабильная симптоматическая хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению хронической сердечной недостаточности). Снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда. Нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией. Профилактика приступов мигрени. Противопоказания. Атриовентрикулярная блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, постоянная или интермиттирующая терапия инотропными препаратами, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения, в том числе и при угрозе гангрены, артериальная гипотензия. Беталок 30К противопоказан пациентам с подозрением на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 ударов в минуту, интервалом PQ более 0,24 секунд или систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт.ст. Известная повышенная чувствительность к метопрололу и его компонентам или к другим  $\beta$ -адреноблокаторам. Пациентам, получающим  $\beta$ -адреноблокаторы, противопоказано внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов типа верапамила. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: атриовентрикулярная блокада I степени, стенокардия Принцметала, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, метаболический ацидоз, совместное назначение с сердечными гликозидами. Побочное действие. Беталок 30К хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми. Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%), часто (1-9,9%), нечасто (0,1-0,9%), редко (0,01-0,09%) и очень редко (<0,01%). Сердечно-сосудистая система. Часто: брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей, ощущение сердцебиения; Нечасто: временное усиление симптомов сердечной недостаточности, АВ блокада I степени, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда, отеки, боли в области сердца; Редко: другие нарушения проводимости, аритмии; Очень редко: гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения. Центральная нервная система. Очень часто: повышенная утомляемость; Часто: головокружение, головная боль; Нечасто: парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; Редко: повышенная нервная возбудимость, тревожность; Очень редко: амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации. Желудочно-кишечный тракт. Часто: тошнота, боли в области живота, диарея, запор; Нечасто: рвота; Редко: сухость слизистой оболочки полости рта. Печень. Редко: нарушения функции печени; Очень редко: гепатит. Кожные покровы. Нечасто: кожная сыпь (по типу псориазоподобной крапивницы), повышенное потоотделение; Редко: выпадение волос; Очень редко: фотосенсибилизация, обострение псориаза. Органы дыхания. Часто: одышка при физической нагрузке; Нечасто: бронхоспазм; Редко: ринит. Органы чувств. Редко: нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; Очень редко: звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений. Со стороны скелетно-мышечной системы. Очень редко: артралгия. Обмен веществ. Нечасто: увеличение массы тела. Кровь. Очень редко: тромбоцитопения. Прочие. Редко: импотенция/сексуальная дисфункция. Дата утверждения – 09.10.2012.

Информация предоставлена для медицинских работников. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в ООО АстраЗенека Фармасьюткалз: 125284, г. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799 56 99, Факс +7 (495) 799 56 98, [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru) ВЕТ-993718.011-27.06.2016

AstraZeneca