

гормона и являющиеся агонистами MT_1 - и MT_2 -рецепторов. Единственный существующий в настоящее время препарат с указанными свойствами – это антидепрессант Вальдоксан [10].

Данные настоящего исследования позволяют уточнить показания для применения перечисленных средств. При этом следует принимать во внимание всю полноту психофармакологических эффектов антипсихотических препаратов. В частности, их применение (особенно в комбинации с антидепрессантами) представляется наиболее целесообразным при депрессиях с чувствительным симптомокомплексом. Дело в том, что все эти препараты обладают способностью снижать дофаминергическую активность (за счет блокады или частичного агонизма к дофаминовым D_2 -рецепторам) [18]. Между тем именно избыток дофамина может лежать в основе манифестации чувствительных идей отношения. В результате возникает возможность наиболее полного использования всех свойств рассматриваемых препаратов.

Вальдоксан наиболее показан при депрессиях с витальным и ангедоническим симптомокомплексами. Этот антидепрессант обладает способностью воздействовать на серотониновые рецепторы типа 2С ($5-HT_{2C}$) [9], которые играют значительную роль в регуляции обмена норадреналина и дофамина в ЦНС. Возбуждение $5-HT_{2C}$ способствует снижению содержания указанных нейротрансмиттеров в префронтальной коре головного мозга; блокада, напротив, приводит к росту концентрации норадреналина и дофамина. Соответственно, Вальдоксан, обладающий способностью блокировать $5-HT_{2C}$, может способствовать купированию лежащих в основе витального и ангедонического симптомокомплексов дефицита указанных нейротрансмиттеров.

Итак, возможность воздействия психофармакотерапии на патологические циркануальные ритмы обсуждается лишь в отдельных публикациях [15]. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют по крайней мере очертить возможные направления дальнейшего научного поиска. Во-первых, наиболее удобной моделью для такого поиска являются депрессии с витальным, ангедоническим или чувствительным симптомокомплексом, протекающие с патологическими циркануальными ритмами. Во-вторых, наиболее вероятной стратегией для дальнейших клинических исследований представляется (по аналогии с циркадианными ритмами) длительное применение у больных с перечисленными депрессивными состояниями как указанных антипсихотических препаратов (при депрессиях с чувствительным симптомокомплексом), так и Вальдоксана (при депрессиях с витальным и ангедоническим симптомокомплексом).

Сноска литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

CHRONOBIOLOGICAL RHYTHMS OF WORSE MOOD IN DEPRESSIVE PATIENTS: CIRCADIAN-1 PROGRAM

O. Serdyuk¹, Professor A. Ovchinnikov, MD²; N. Kutuzova³; Professor M. Drobizhev, MD⁴; Professor K. Retyunsky, MD⁵

¹Sverdlovsk Regional Clinical Mental Hospital; ²Nizhni Novgorod Medical Academy; ³State Nizhni Novgorod Clinical Hospital Three; ⁴I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ⁵Urals State Medical Academy
Chronobiological rhythms have been studied in 3265 patients with depressions (Circadian-1 program). Depressions with vital symptoms, evident anhedonia, and sensitive ideas of reference are associated with circannual (annual) rhythms, and unassociated with anxiety depression. Worse morning and daytime mood is characteristic of all depressions and worse evening and nocturnal mood is typical of only anxiety depressions.

Key words: depression, circannual, circadian rhythms, epidemiology.

КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МОЛОДОМ И СРЕДНЕМ ВОЗРАСТЕ С ПОМОЩЬЮ ЛИЗИНОПРИЛА

В. Волков, кандидат медицинских наук,
РМАПО, Москва

E-mail: viktor_volkov_e@rambler.ru

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента позволяют контролировать уровень АД при артериальной гипертензии (АГ), предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений и поражение органов-мишеней. Лизиноприл обладает рядом преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами в лечении больных АГ, причем не только старших возрастных групп, но также молодого и среднего возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лизиноприл, молодой и средний возраст.

Не вызывает сомнений способность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента контролировать уровень АД, предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений и поражение органов-мишеней. Лизиноприл – известный представитель этой группы антигипертензивных средств. Эффективность применения диуретона (лизиноприла) рассматривается во многих клинических исследованиях при артериальной гипертензии, особенно у больных молодого и среднего возраста.

Артериальная гипертензия (АГ), несомненно, является одной из самых актуальных проблем современной медицины, прежде всего в связи с ее высокой распространенностью, а также вследствие выраженного влияния на развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, играющих большую роль в повышении смертности от остро развивающихся сердечно-сосудистых катастроф. Особого внимания заслуживает тот факт, что заболеваемость АГ растет среди людей молодого и среднего возраста – работоспособной части населения, нередко не уделяющей внимания собственному здоровью. Так, в демографических исследованиях распространенность АГ среди взрослых в возрасте от 35 до 64 лет составляет 28% в Северной Америке и 44% – в Европе. Причем соответственно только 44 и 27% этих популяций получают лечение и менее чем у 25 и 10% уровень АД успешно контролируется [46]. В демографическом исследовании, проведенном в Швеции, у 31% обследованных в возрасте от 30 до 60 лет выявлена АГ, причем у 51% из них – впервые. Среди лиц с ранее диагностированной АГ 44% не получали антигипертензивную терапию, а из тех, кто применял препараты, АД контролировалось лишь у 29%. Таким образом, только в 8% случаев в изученной популяции проводилась антигипертензивная терапия и удавалось контролировать уровень АД [45]. Несколько хуже ситуация в экономически развивающихся странах. Так, в исследованиях, проведенных в Египте среди жителей старше 25 лет и в Китае среди жителей старше 15 лет с АГ, соответственно только 8% и менее 5% получали эффективную антигипертензивную терапию [4]. Эти данные показывают,

что чрезвычайно важно добиваться максимальной эффективности лечения у лиц с диагностированной АГ.

В крупных исследовательских работах мирового уровня и отдельных клинических испытаниях [13] убедительно доказана клиническая эффективность применения препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с целью снижения АД, предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений [10] и замедления поражения органов-мишеней (таких, как сердце, почки, крупные артерии).

Лизиноприл (Диротон) – современный представитель класса ИАПФ, обладающий всеми приведенными выше общими свойствами, а также характеризующийся рядом преимуществ перед остальными препаратами этой группы. Эффективность лизиноприла широко изучена в многочисленных клинических исследованиях в популяциях пожилых пациентов с АГ. В ряде работ изучалась также эффективность лизиноприла у лиц молодого и среднего возраста, страдающих АГ.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛИЗИНОПРИЛА

Среди ИАПФ лизиноприл как водорастворимый препарат, активная лекарственная форма, занимает особое место. Согласно фармакокинетической классификации ИАПФ, он относится к представителям 3-го класса лекарственных средств этой группы [29]. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается относительно медленно – через 6 ч после приема внутрь 10–20 мг лизиноприла [20]. Период полувыведения лизиноприла составляет до 12 ч [42]. На биодоступность препарата, составляющую, по разным данным, до 50%, прием пищи не оказывает влияния [1]. В отличие от других ИАПФ лизиноприл, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям, т.е. не является пролекарством и выделяется почками в неизмененном виде, подавляя активность системы ренин – ангиотензин (локальной и системной) на протяжении 24 ч [20], что позволяет использовать удобный режим дозирования – 1 раз в сутки. Молекула лизиноприла не липофильна и практически не связывается с белками плазмы. Важно также, что препарат не усугубляет нарушенную функцию почек, при клиренсе креатинина >30 мл/сут не требуется коррекция дозы лизиноприла [3]. Вероятно, под действием лизиноприла происходит более длительное подавление плазменной активности ИАПФ, чем под действием эналаприла [19].

Препарат оказывает кардио-, вазо- и ренопротекторное действие [24, 28, 33]. Антигипертензивная эффективность лизиноприла доказана в многочисленных проспективных исследованиях у больных диабетической ангиопатией, инфарктом миокарда, с сердечной недостаточностью и АГ – EUCLID, GISSI-3, ATLAS, ELVERA [39–41].

Среди особых свойств лизиноприла следует отметить благоприятное метаболическое действие. R. Fogari и соавт. [15] выявили способность лизиноприла, в отличие от лозартана, уменьшать инсулинорезистентность у больных с АГ без сахарного диабета, однако отсутствие в этой работе рандомизации и плацебоконтроля уменьшают значимость полученных результатов. В небольшом рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем показано [8], что у 40 лиц без ожирения, страдающих АГ с сопутствующим сахарным диабетом типа 2, лизиноприл не приводит к нару-

шению метаболизма глюкозы, а видимо, способствует улучшению чувствительности тканей к инсулину.

При применении лизиноприла возможно возникновение определенных побочных эффектов. Наиболее частой нежелательной реакцией является сухой кашель. В крупном постмаркетинговом исследовании канадских ученых показано, что наиболее частыми побочными реакциями, кроме сухого кашля, являются головокружение, головная боль, слабость и тошнота [17], однако их частота не выше, чем при применении плацебо [22].

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что гипотензивный эффект лизиноприла сопоставим с таковым других представителей ИАПФ. С. Bourgault и соавт. [9], косвенно оценив терапевтическую эффективность лизиноприла, эналаприла и каптоприла по количеству посещений пациентом врача общей практики после курса лечения, предположили, что эффективность лизиноприла и эналаприла выше, чем каптоприла. M. Diamant и H. Vincent [14] показали, что лизиноприл по эффективности аналогичен эналаприлу; это согласуется с результатами более раннего исследования [19]. E. Malacco и соавт. [23] не выявили статистически значимых различий в гипотензивном действии лизиноприла и зофеноприла. Оказалась сравнимой также эффективность лизиноприла и нескольких блокаторов рецепторов ангиотензина: телмисартана [44], лозартана [38] и кандесартана [26, 48]. Кроме того, эффективность применения лизиноприла при АГ сравнима с эффективностью других классов антигипертензивных средств. E. Rosei и соавт. [34] продемонстрировали, что степень гипотензивного эффекта при применении лизиноприла в дозе 20 мг/сут не отличается статистически значимо от таковой β-блокатора небиволола в дозе 5 мг/сут. H. Jensen [18] при сравнении эффективности и безопасности лизиноприла (10–20 мг/сут) и блокатора кальциевых каналов фелодипина (5–10 мг/сут) показано, что лизиноприл характеризуется лучшей переносимостью и меньшим числом побочных эффектов. А согласно результатам многоцентрового исследования норвежских ученых [30], лизиноприл обладает большей эффективностью в снижении систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД и вызывает меньше побочных эффектов, чем блокатор кальциевых каналов нифедипин, однако по степени влияния на качество жизни пациентов эти препараты статистически значимо не различались. Это согласуется с результатами многоцентрового рандомизированного исследования с двойным слепым контролем нидерландской группы ученых [16], которые у 127 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с легкой и средней степени АГ отметили превосходство лизиноприла над нифедипином по снижению повышенного САД и ДАД, а также лучшую его переносимость. Эффективность амлодипина по снижению АД при АГ аналогична таковой лизиноприла [27]. При сравнении эффективности гидрохлоротиазида и лизиноприла в мультицентровом исследовании с двойным слепым контролем у 232 пациентов с АГ и ожирением в возрасте от 21 года до 75 лет (средний возраст – 51±11 лет) E. Reisin и соавт. [30] не выявили различий между препаратами в средних терапевтических дозировках, однако показали, что лечение лизиноприлом в низких дозах более эффективно, чем гидрохлоротиазидом в низких дозах, характеризуется более частым положительным ответом пациентов и способствует уменьшению концентрации глюкозы плазмы натощак.

В настоящее время особое внимание уделяется влиянию современных антигипертензивных средств на состояние органов-мишеней, и прежде всего на гипертрофию левого желудочка и нефропатию. Имеются данные о снижении выраженности гипертрофии левого желудочка при применении лизиноприла [24, 36, 39] и улучшении как систолической, так и диастолической функции левого желудочка сердца [7, 35, 39], что может быть связано с нормализацией симпатовагальных нарушений в организме [31] или восстановлением эластичности стенок аорты [36]. Кроме того, установлено положительное влияние лизиноприла на ремоделирование стенки общих сонных артерий [37] и эндотелиальную регуляцию тонуса сосудов [12, 21].

В наиболее крупном клиническом испытании лизиноприла ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) у 33 375 больных АГ в возрасте старше 55 лет сравнивали эффективность лизиноприла (9054 пациента), амлодипина (9048 пациентов) и хлорталидона (15 255 пациентов). Различий между препаратами в предотвращении возникновения инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых причин и снижения общей смертности не было. Лизиноприл несколько уступал хлорталидону по способности предупреждать инсульт, госпитализацию по поводу стенокардии и ухудшение течения сердечной недостаточности [3]. Однако было продемонстрировано, что у европеоидов эффективность лизиноприла в профилактике декомпенсации сердечной недостаточности статистически значимо выше, чем амлодипина. Различия особенно четко проявлялись у представителей негроидной расы, в отличие от европеоидов, чувствительность которых к действию ИАПФ выше. Показано также, что у принимавших лизиноприл оказались статистически значимо больше снижение риска развития сахарного диабета и более низкий уровень глюкозы крови, чем у пациентов, принимавших хлорталидон [2, 4].

Таким образом, в литературе накоплен большой опыт применения лизиноприла при АГ, однако среди критериев отбора возраст пациентов либо не рассматривался (в этом случае он варьировал от 18–30 до 75 лет и старше) [16, 19, 26, 32, 36 и др.], либо отбирали пациентов пожилого возраста [2, 4]. Однако особый интерес представляют работы (хотя их и немного), в которых изучалась эффективность лизиноприла у больных АГ молодого и среднего возраста.

В небольшом рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем С. Brilla и соавт. [11], обследовав 35 больных АГ (средний возраст – 57 ± 2 года), показали, что применение лизиноприла, в отличие от гидрохлортиазида, в течение 6 мес приводит к регрессу фиброза миокарда независимо от выраженности гипертрофии стенок левого желудочка, сопровождающемуся улучшением диастолической функции левого желудочка. Авторы оценивали степень фиброза миокарда по величине объемной фракции коллагена и концентрации гидроксипролина в биоптате миокарда левого желудочка. У получавших лизиноприл объемная фракция коллагена снизилась с $6,9 \pm 0,6$ до $6,0 \pm 0,6\%$, а концентрация гидроксипролина в миокарда – с $9,9 \pm 0,3$ до $8,3 \pm 0,4$ мкг/мг в расчете на сухую массу миокарда левого желудочка, что оказалось статистически значимо больше, чем у принимавших гидрохлортиазид (соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,0001$), причем снижению фиброза миокарда сопутствовали увеличение отношения

Е/А с $0,72 \pm 0,04$ до $0,91 \pm 0,06$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой гидрохлортиазида) и уменьшение времени изоволюмического расслабления миокарда с 123 ± 9 до 81 ± 5 мс ($p < 0,00002$ по сравнению с группой гидрохлортиазида).

М. Naidu и соавт. [27] при исследовании 30 больных АГ в возрасте 41 года – 62 лет (средний возраст – $49,8 \pm 9,0$ года), принимавших лизиноприл, амлодипин и их комбинацию, показали, что гипотензивная эффективность лизиноприла и амлодипина аналогичны.

В недавнем рандомизированном исследовании, в котором участвовали пациенты с АГ в возрасте $53,2 \pm 2,4$ года, G. Wong и соавт. [47] доказали, что длительное (в течение 1 года) применение лизиноприла приводит к уменьшению митральной регургитации на $6,7 \pm 3,5\%$ по сравнению с группой контроля ($-3,5 \pm 3,2\%$, $p < 0,05$) и объема левого предсердия с 88 ± 33 до 75 ± 23 мл по сравнению с контролем (с 46 ± 20 до 38 ± 16 мл; $p < 0,01$). Эти результаты согласуются с более ранними исследованиями по применению лизиноприла у пациентов в возрасте от 31 года до 73 лет (средний возраст – $53,3 \pm 2,4$ года) с хронической митральной регургитацией [25].

Большой интерес представляет многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование TROPHY, в котором сравнивалась эффективность 12-недельной терапии 232 больных с ожирением и АГ лизиноприлом и гидрохлортиазидом (под контролем суточного мониторирования АД). Больные с ДАД 90–109 мм рт. ст. были объединены в рандомизированные группы для лечения лизиноприлом по 10, 20 или 40 мг 1 раз в день и гидрохлортиазидом – по 12,5, 25 и 50 мг. Средний показатель индекса массы тела статистически достоверно не различался в разных группах. Данные СМАД свидетельствовали, что лизиноприл и гидрохлортиазид эффективно снижали АД на протяжении суток по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Однако отличный эффект (нормализация АД) при лечении лизиноприлом достигался чаще, чем при использовании гидрохлортиазида, кроме того, лизиноприл лучше снижал ДАД, чем гидрохлортиазид. Отмечено также, что основная часть больных (57%), принимавших лизиноприл, оставались на дозе 10 мг в течение всего периода лечения, в то время как большинству больных, получавших гидрохлортиазид (71%), необходимо было увеличение дозы до 25–50 мг/сут (так называемый «эффект ускользания»). У тучных больных особый интерес представляет уникальная фармакологическая особенность лизиноприла – гидрофильность. В отличие от других ИАПФ лизиноприл не распределяется в жировой ткани, что позволяет создавать более высокие его концентрации в крови, эндотелии сосудов и других органах и тканях.

Применение лизиноприла особенно оправданно у больных с различными нарушениями углеводного обмена, в том числе в рамках метаболического синдрома. Через 3 мес лечения лизиноприл в большей степени (60%) вызывал нормализацию АД, чем гидрохлортиазид (43%), однако результат варьировал в зависимости от возраста и расы исследуемых. Если последний был наиболее эффективен у афроамериканцев всех возрастов, то первый – у представителей европеоидной расы, у молодых пациентов и мужчин.

Заслуживает внимания и частота сочетания АГ с вирусными гепатитами. По данным разных авторов, среди госпитализированных с диагнозом острого вирусного гепатита АГ II–III стадии выявляется у 10–15% больных.

Масштабных исследований, посвященных поиску оптимальной схемы лечения АГ на фоне патологии печени, не было, но некоторые данные получены отдельными коллективами авторов.

Н.Ф. Шустваль и соавт. (Харьковская медицинская академия последипломного образования) в 2003 г. показали, насколько могут отличаться два ИАПФ в плане безопасности лечения АГ при сопутствующем вирусном поражении печени. Сравнивали клиническую эффективность и безопасность лизиноприла (Диротон) и эналаприла у 156 больных с мягкой и умеренной АГ на фоне вирусного гепатита различной этиологии (В и С) умеренной или низкой активности. Больные были в возрасте от 30 до 65 лет, длительность АГ — от 3 до 15 лет, длительность вирусного гепатита — 1–12 лет. Влияние антигипертензивных препаратов на функциональное состояние печени оценивали, определяя сывороточные фракции печеночных ферментов, а также показатели углеводно-липидного обмена. Дополнительно изучали печеночный кровоток методом реографии. Установлено, что Диротон не только обеспечивал более эффективный контроль АГ, но и продемонстрировал лучшую переносимость. Более того, применение Диротона способствовало улучшению печеночно-портального кровотока, что положительно отражалось на функциональном состоянии печени и течении гепатита. В то же время эналаприл вызывал повышение уровня аланин- и аспартатаминотрансферазы, гипербилирубинемии и ухудшение самочувствия, что послужило причиной отмены препарата у 20% больных [4].

Таким образом, лизиноприл — хорошо изученный, перспективный антигипертензивный препарат, обладающий всеми преимуществами класса ИАПФ, а ряд особенно благоприятных свойств делает возможным его широкое применение у пациентов различных категорий, в том числе больных молодого и среднего возраста.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

ARTERIAL HYPERTENSION CONTROL BY LISINAPRIL AT YOUNG AND MIDDLE AGES

V. Volkov, Candidate of Medical Sciences

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Angiotensin-converting enzyme inhibitors are able to control blood pressure levels in arterial hypertension (AH) and to prevent the development of cardiovascular events and a damage to target organs. Lisinopril has a number of advantages over other antihypertensive drugs in the treatment of AH patients of not only old age groups, but also young and middle age ones.

Key words: arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, lisinopril, young and middle ages.

АНТИОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D₃ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

О. Громова^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор, И. Торшин^{1,3}, кандидат химических наук, Т. Гришина², доктор медицинских наук, С. Решетников¹, кандидат фармацевтических наук, К. Рудаков^{1,3}, член-корреспондент РАН,

¹Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва, ²Ивановская государственная медицинская академия, ³Лаборатория системной и вычислительной биологии Вычислительного центра им. А.А. Дородницына РАН, Москва
E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Препараты кальция и витамина D традиционно используются для лечения остеопороза и компенсации недостаточного поступления с пищей кальция и витамина D, особенно при низкой инсоляции. Нормальная обеспеченность кальцием снижает риск онкологических заболеваний. Авторами сформулирована обобщенная физиологическая модель влияния витамина D и кальция на возникновение, течение и исход онкологических заболеваний; проводится сравнение с данными доказательной медицины.

Ключевые слова: кальций, витамин D, онкология, системная биология.

Минералы и витамины поступают с пищей и необходимы для поддержания в организме нормального гомеостаза. Каждый из микронутриентов оказывает свое уникальное физиологическое воздействие через специфические молекулярные механизмы. Например, без кальция практически невозможна активизация каскада кальпаинов, вызывающих апоптоз [36]. Апоптоз (программированная клеточная смерть) важен для элиминации опухолевых клеток. Витамин D также вызывает смерть раковых клеток, что связано с иммуномодулирующей активностью рецептора витамина D [7]. Защитный эффект витамина D в отношении рака следует из его роли как транскрипционного фактора, который регулирует рост клеток, дифференцировку, апоптоз и другие клеточные механизмы, вовлеченные в развитие опухолей [14]. Однако антионкологические эффекты кальция проявляются только при адекватной обеспеченности организма витамином D [24] который, таким образом, является одним из главных посредников кальциевого метаболизма.

Жирорастворимые витамины группы D сначала преобразуются в активную форму посредством биотрансформаций, а затем взаимодействуют со специфическими рецепторами (рис. 1). Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже под действием ультрафиолетового (УФ) облучения образуется витамин D₃. В печени витамин D₃, гидроксилируясь, превращается в 25-оксихолекальциферол — 25(OH)D₃ при посредстве 25-гидроксилазы. При нормальном функционировании почек 25(OH)D₃ в них трансформируется в 1,25-дихидроксиолекальциферол — 1,25(OH)₂D₃ — наиболее активную