

Департамент здравоохранения
города Москвы

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в следующие индексы
цитирования (импакт-фактор):
• *Science Citation Index Expanded (SciSearch®)*,
• *Journal Citation Reports/Science Edition*,
• *Российский индекс научного цитирования*

**Правила публикации авторских материалов
и архив номеров:** www.roscardio.ru

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Информация о подписке: www.roscardio.ru

Каталог «Роспечать»:
81197 – для индивидуальных подписчиков
20847 – для предприятий и организаций
Объединенный каталог «Пресса России»:
42434 – для индивидуальных подписчиков
42524 – для предприятий и организаций

Зарубежная подписка (International Subscription):
Catalog "Rospechat": 20849, 20435
"MK-Periodica" partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru, www.periodicals.ru

Издательство:
ООО «Силища-Полиграф»
115478, Москва, а/я 509;
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж – 5 000 экз.

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323 53 88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324 22 34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 12 3'2013 / Vol.12 3'2013

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р. Г. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Васюк Ю. А. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галевич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. Б. (Тбилиси, Грузия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Вихирева О. В. (Москва)

РЕДАКТОР

Киселева Н. В. (Москва)

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В. (Москва)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В. (Москва)

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА

Андреева В. Ю. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3;

тел./факс: +7 (495) 621 00 93; +7 (495) 621 93 02;

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца

Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Елыкомов В. А., Гриценко О. В., Дашкова А. А., Трубина Е. В., Киселева Е. В.

Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением

4

Острый коронарный синдром

Мамутов Р. Ш., Уринов О., Бекбулатова И. Р., Анарбаева М. Р., Абидова Д. Э.

Клинико-эпидемиологическое изучение острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда по данным регистра в одном из районов г. Ташкента

10

Инфаркт миокарда

Яковлева А. С., Миролюбова О. А., Супрядкина Т. В.
Сывороточные маркеры апоптоза и классические факторы риска у больных инфарктом миокарда и здоровых жителей Архангельской области: тенденции, причины, последствия

18

Разное

Журавлева И. Ю., Буркова Т. В., Рутковская Н. В., Горбунова Е. В., Одаренко Ю. Н., Савостьянова Ю. Ю., Гончарова И. А.

Возможности использования фармакогенетического подхода для коррекции антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца

24

Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И., Живилова Л. А., Женатов А. Б.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий

29

Эпидемиология и профилактика

Смирнова Е. А.

Динамика распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области

35

Корягина Н. А., Рямзина И. Н., Шапошникова А. И., Колтырина Е. Н.

Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодого работающего населения

40

Калинина А. М., Шаповалова В. П., Рыжов В. М., Олишевко С. В., Кондратьева Н. В., Рыжова Т. В., Худяков М. Б., Киселева Н. В.

Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска в ходе периодического медицинского осмотра работников крупного промышленного предприятия

43

Акимова Е. В., Каюмова М. М., Гакова Е. И., Смазнов В. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.

Взаимосвязь распространенности ишемической болезни сердца и отношения к своему здоровью и профилактике в мужской популяции Тюмени

50

Contents

Original articles

Coronary heart disease

Veselovskaya N. G., Chumakova G. A., Elykomov V. A., Gritsenko O. V., Dashkova A. A., Trubina E. V., Kiseleva E. V.

Restenosis risk factors after coronary artery stenting in obese patients

Acute coronary syndrome

Mamutov R. Sh., Urinov O., Bekbulatova I. R., Anarbaeva M. R., Abidova D. E.

Clinico-epidemiological study of acute coronary syndrome/acute myocardial infarction: data from the Tashkent City district register

Myocardial infarction

Yakovleva A. S., Mirolyubova O. A., Supryadkina T. V.
Serum markers of apoptosis and conventional risk factors in patients with myocardial infarction and healthy residents of Arkhangelsk Region: trends, causes, and consequences

Miscellaneous

Zhuravleva I. Yu., Burkova T. V., Rutkovskaya N. V., Gorbunova E. V., Odarenko Yu. N., Savostiyanova Yu. Yu., Goncharova I. A.

Potential of pharmacogenetics in the correction of anticoagulant therapy among patient with prosthetic heart valves

Semenkin A. A., Drokina O. V., Nechaeva G. I., Zhivilova L. A., Zhenatov A. B.

Non-specific congenital connective tissue disorders as an independent predictor of structural and functional arterial changes

Epidemiology and Prevention

Smirnova E. A.

Dynamics of cardiovascular risk factor prevalence in Ryazan Region

Koryagina N. A., Ryamzina I. N., Shaposhnikova A. I., Koltyrina E. N.

Major cardiovascular risk factors in a young working population

Kalinina A. M., Shapovalova V. P., Ryzhov V. M., Olishvko S. V., Kondratieva N. V., Ryzhova T. V., Khudyakov M. B., Kiseleva N. V.

Assessment of total cardiovascular risk as a part of repeated medical examination of employees of a large industrial enterprise

Akimova E. V., Kayumova M. M., Gakova E. I., Smaznov V. Yu., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A.

Association between coronary heart disease prevalence and attitudes towards health and prevention in the male population of Tumen City

Мнение по проблеме

Таратухин Е. О.
Антагонисты рецепторов ангиотензина: в ногу со временем

55

Айрапетян Г. Г., Адамян К. Г.
Эхокардиография при инфаркте миокарда правого желудочка

58

Оганов Р. Г., Чернова С. И., Горбачева В. Ю.
Новая комбинация, обладающая свойствами ингибирования кишечной абсорбции холестерина и подавления синтеза эндогенного холестерина, с противовоспалительным и гепатопротекторным эффектами

63

Таратухин Е. О., Теплова Н. В.
Комбинированная антигипертензивная терапия: когда целое больше суммы

68

Обзоры

Асташкин Е. И., Глезер М. Г.
Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертонии

72

Кремнева Л. В., Пурсанова Т. С., Абатурова О. В.
Нарушения углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца: прогностическое значение, эффективность реваскуляризационных вмешательств

79

Шупенина Е. Ю., Ющук Е. Н., Хадзегова А. Б., Иванова С. В., Садулаева И. А., Надина Е. В., Хучинаева А. М., Васюк Ю. А.
Оценка жесткости аорты у больных артериальной гипертонией и ожирением

85

Буркова Т. В., Гончарова И. А.
Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии

89

Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.
«Лечить не болезнь, но больного»: Милдронат как средство комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии

95

Лекция

Нестеров Ю. И.
Современные возможности лечения инфаркта миокарда на поликлиническом этапе (лекция)

99

Opinion upon problem

Taratukhin E. O.
Angiotensin receptor antagonists: going with the times

Hayrapetyan H. G., Adamyan K. G.
Echocardiography in right ventricular myocardial infarction

Oganov R. G., Chernova S. I., Gorbacheva V. Yu.
A new combination inhibits intestinal cholesterol absorption, suppresses endogenous cholesterol synthesis, and demonstrates anti-inflammatory and hepatoprotective effects

Taratukhin E. O., Teplova N. V.
Combination antihypertensive therapy: when the whole is greater than the sum of its parts

Reviews

Astashkin E. I., Glezer M. G.
Mechanisms of combined action of ACE inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension

Kremneva L. V., Pursanova T. S., Abaturova O. V.
Carbohydrate metabolism disorders and coronary heart disease: prognostic value and revascularisation effectiveness

Shupenina E. Yu., Yushchuk E. N., Khadzegova A. B., Ivanova S. V., Sadulaeva I. A., Nadina E. V., Khuchinaeva A. M., Vasyuk Yu. A.
Aortic stiffness assessment in patients with arterial hypertension and obesity

Burkova T. V., Goncharova I. A.
Genetic factors influencing the effectiveness and safety of long-term anticoagulant therapy

Gordeev I. G., Taratukhin E. O.
"Treat the patient, rather than the disease": mildronate as a component of complex cardiovascular therapy

Lecture

Nesterov Yu. I.
Modern potential of myocardial infarction treatment in the polyclinic settings (lecture)

Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением

Веселовская Н. Г.^{1,2}, Чумакова Г. А.^{1,3}, Елыкомов В. А.^{2,3}, Гриценко О. В.³, Дашкова А. А.^{1,3}, Трубина Е. В.², Киселева Е. В.²

¹ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия;

²Алтайский краевой кардиологический диспансер. Барнаул, Россия; ³Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Цель. Изучить роль эпикардиального ожирения (Ож) и других метаболических факторов в риске развития рестеноза коронарных артерий (КА) после стентирования.

Материал и методы. В исследование были включены 68 мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС): стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК), в возрасте 38–70 лет (средний возраст 54,4±9,1). Все пациенты имели Ож I–III степени, индекс массы тела (ИМТ) 33,71±3,02 кг/м². Ангиопластика со стентированием одной или двух КА всем больным выполнялась в плановом порядке по показаниям. Проводилась оценка основных и дополнительных метаболических факторов риска (лептин, резистин), провоспалительных маркеров — интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО-α). Эпикардиальное Ож оценивалось с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) — в В-режиме проводилось линейное измерение толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) за правым желудочком.

Результаты. В течение первого года после стентирования у 28% пациентов был выявлен рестеноз в зоне вмешательства. Максимальный вклад в развитие рестеноза по результатам дискриминантного анализа показали: ИЛ-6, адипонектин, тЭЖТ, лептин. Значения тЭЖТ у пациентов с рестенозом составили 8 (5;10) мм,

и были почти в 2 раза выше, чем у мужчин без рестеноза 4,3 (3;6) мм (p<0,001). У пациентов с тЭЖТ>3 мм рестеноз КА определялся у 38%, при показателях тЭЖТ>5 мм рестеноз определяли у 52% пациентов, при тЭЖТ >7 мм — у 66%. Результаты многофакторного анализа выявили, что сочетание эпикардиального Ож с исходным повышением ИЛ-6 и лептина оказывало значимое влияние на развитие рестеноза (ОШ 18,9; 95%ДИ 8–145; p<0,001).

Заключение. Повышенные показатели тЭЖТ по данным ЭхоКГ связаны с риском развития рестеноза. Сочетание эпикардиального Ож с исходным повышением провоспалительных маркеров и показателей нейрогуморальной активности висцерального жира оказывает значимое влияние на развитие осложнений после реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: эпикардиальное ожирение, адипокины, интерлейкин-6, коронарное стентирование, сердечно-сосудистые осложнения.

Поступила 03/02–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 4-9

Restenosis risk factors after coronary artery stenting in obese patients

Veselovskaya N. G.^{1,2}, Chumakova G. A.^{1,3}, Elykomov V. A.^{2,3}, Gritsenko O. V.³, Dashkova A. A.^{1,3}, Trubina E. V.², Kiseleva E. V.²

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia; ²Altay Region Cardiology Dispanser. Barnaul, Russia; ³Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Aim. To assess the role of epicardial obesity (O) and other metabolic factors in the development of coronary artery (CA) restenosis after CA stenting.

Material and methods. The study included 68 men with coronary heart disease (CHD), Functional Class II–III effort angina, aged 38–70 years (mean age 54,4±9,1 years). All participants had Stage I–III O, with the mean body mass index (BMI) of 33,71±3,02 kg/m². All patients underwent planned angioplasty and stenting of one or two CA. The levels of major and additional metabolic risk factors (leptin, resistin) and pro-inflammatory markers (interleukin (IL) 6, tumour necrosis factor (TNF) α) were measured. Epicardial obesity was assessed using transthoracic echocardiography (EchoCG) in B-mode, with the linear measurement of epicardial adipose tissue (EAT) behind the right ventriculium.

Results. During the first year after CA stenting, 28% of the patients developed in-stent restenosis. The most important determinants of the restenosis risk were IL-6, adiponectin, EAT thickness, and leptin. In patients with restenosis, the mean EAT thickness value (8 (5–10) mm)

was almost twice as large as in restenosis-free patients (4,3 (3–6) mm; p<0,001). In participants with EAT thickness >3 mm, 38% had CA restenosis; for patients with EAT thickness of >5 mm and >7 mm, the respective figures were 52% and 66%. The multivariate analysis results suggested that the combination of epicardial O and baseline elevation of IL-6 and leptin significantly increases the risk of restenosis (odds ratio 18,9; 95% confidence interval 8–145; p<0,001).

Conclusion. Increased EAT thickness at EchoCG was linked to the risk of restenosis. The combination of epicardial O and baseline elevation of pro-inflammatory markers and markers of neurohumoral activation of visceral fat tissue has a significant impact on the risk of myocardial revascularisation complications.

Key words: epicardial obesity, adipokines, coronary artery stenting, cardiovascular complications.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 4-9

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8–903–910–80–40,

e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

[Веселовская Н. Г. — ¹к.м.н., с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ²врач, Чумакова Г. А. — ¹в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ³д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Елыкомов В. А. — ^{2,3}д.м.н., профессор, главный врач Алтайского краевого кардиологического диспансера, Гриценко О. В. — ³аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, Дашкова А. А. — ^{1,3}н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Трубина Е. В. — ²к.м.н., врач функциональной диагностики, Киселева Е. В. — ²к.м.н., зав. отделением восстановительного лечения].

На протяжении последних лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в развитых странах мира. Известно, что транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБКА) со стентированием коронарных артерий (КА) является эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Но до настоящего времени остается актуальной проблема рестеноза КА после стентирования [1].

Ожирение (Ож) является важным фактором риска (ФР) ССЗ. В то же время в ряде исследований было выявлено, что увеличенная масса тела (МТ) не всегда ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и ухудшением прогноза [2, 3]. Сохранение тенденции к увеличению количества пациентов с повышенным весом, создает актуальность изучения особенностей течения ИБС у данной категории пациентов, а также исследование патогенетических механизмов, связывающих Ож и сердечно-сосудистые осложнения (ССО), в т.ч. после реваскуляризации миокарда.

При прогрессировании Ож гипертрофия и гиперплазия адипоцитов происходит не только в подкожно-жировой клетчатке и абдоминальной области, но и в эктопических локальных жировых депо, в т.ч. и эпикардальном [4]. Доказано, что в эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), вырабатывается множество биологически активных веществ, участвующих в процессах воспаления и атерогенеза [5]. В ряде исследований показана взаимосвязь эпикардального Ож с коронарным атеросклерозом [6, 7].

В риске развития рестеноза, известна роль воспаления, индуцирующего пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, продуцирующих экстрацеллюлярный матрикс, формирующий вместе с клетками неоинтима [8]. Возможно, одним из патогенетических механизмов, ведущих к ССО является паракринная активность ЭЖТ, расположенной не только на поверхности миокарда, но и вокруг КА. Было выявлено, что у пациентов с ИБС увеличена экспрессия фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1 (ИЛ-1), лептина, висфатина и снижена экспрессия адипонектина адипоцитами ЭЖТ в сравнении с пациентами без ИБС [9, 10].

Цель исследования — изучить роль эпикардального Ож и других метаболических факторов в риске развития рестеноза КА после стентирования.

Материал и методы

В исследование были включены 68 мужчин с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК), в возрасте 38–70 лет (средний возраст $54,4 \pm 9,1$ лет). Все пациенты имели Ож I–III степени (ст), индекс МТ (ИМТ) $33,71 \pm 3,02$ кг/м². ТБКА со стентированием одной или двух КА всем больным выполнялась в плановом

порядке, после предварительной диагностической коронароангиографии (КАГ). Показанием к эндоваскулярному лечению было наличие приступов стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб, а также присутствие хотя бы одного стеноза >70% в технически доступном сегменте КА. Использовались стенты без лекарственного покрытия «Sinus stent» (Россия). Ангиографический результат во всех случаях был оценен как положительный без резидуального стеноза. Из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типов, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ) <3 мес. назад, и пациенты, имеющие тяжелую сопутствующую патологию.

До проведения ТБКА со стентированием всем пациентам выполняли лабораторные исследования, с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Human» (Германия), включающее исследование сыворотки крови натощак с измерением общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) энзиматическим методом с использованием тестовых наборов. Определяли также ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в супернатантной плазме. Проводили расчет ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) по формуле Фривальда. Содержание глюкозы в капиллярной крови определялось глюкозооксидазным методом. Уровень лептина и адипонектина сыворотки крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Концентрация ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке определяли иммуноферментным методом с помощью наборов «BioSource» (Бельгия).

Оценку ст артериальной гипертонии (АГ) проводили с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и определением среднесуточных цифр систолического и диастолического АД (САД, ДАД).

Проводились антропометрические измерения с оценкой общего Ож по ИМТ и абдоминального Ож (АО) по величине окружности талии (ОТ).

Эпикардальное Ож оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в В-режиме на аппарате Vivid 5 с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Регистрировались три сердечных цикла в парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка (ЛЖ). Эпикардальный жир визуализировали как Эхо-свободное пространство между передней стенкой миокарда правого желудочка (ПЖ) и висцеральным листком перикарда, толщина ЭЖТ (тЭЖТ) измерялась перпендикулярно свободной стенки ПЖ в конце систолы в мм [11].

При статистической обработке результатов использовалась программа STATISTICA 6.1., MedCalc 5.4. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением — медиана (Мед) и верхняя и нижняя квартили (ВКв; НКв). Гипотезу о нормальном распределении проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Достоверность отличий между двумя группами (гр) проверялась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Оценка вклада изучаемых факторов ССР в развитие рестеноза была проведена с помощью пошагового дискриминантного анализа с включениями. Для суждения о влиянии различных предикторов на развитие рестеноза использовали метод многофакторной бинарной логистической регрессии. Уровнем статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика гр с рестенозом и без рестеноза

Показатель	Пациенты с ИБС (n=68)		p
	«P+» (n=19)	«P-» (n=49)	
Возраст, лет (M±SD)	53,8±13,9	55,0±6,5	0,894
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	34,81±3,68	33,35±2,67	0,129
ОТ, см, Мед (НКв; ВКв)	97 (95;100)	95,31 (93;98,5)	0,037
тЭЖТ, мм (НКв; ВКв)	8 (5;10)	4,3 (3;6)	0,001
САД, мм рт.ст. (M±SD)	135,26±15,11	137,5±21,08	0,686
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	83,68±8,3	82,91±8,7	0,775
ОХС, ммоль/л (M±SD)	5,22±0,80	5,23±1,20	0,802
ХС ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,06±0,29	1,08±0,28	0,878
ХС ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,15±0,94	3,75±1,02	0,765
ТГ, ммоль/л, (НКв; ВКв)	2,01 (1,2;2,4)	1,60 (1,3;2,4)	0,482
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	5,22±0,80	5,28±0,85	0,948
ФНО-α, пг/мл (НКв; ВКв)	4,8 (3,7;6,1)	5,54 (4,17;7,46)	0,184
ИЛ-6, мг/мл (НКв; ВКв)	8,0 (4,3;10,87)	4,14 (3,13;6,15)	0,002
Лептин, нг/мл (НКв; ВКв)	16,9 (8,9;24,5)	10,75 (7,4;17,2)	0,044
Адипонектин, мкг/мл (НКв; ВКв)	7,7 (4,4;12,3)	12,44 (6,88;20,2)	0,016

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование (n=68), наблюдались после выписки в кабинете восстановительного лечения поликлинического отделения Алтайского краевого кардиологического диспансера в течение 1 года. За этот период времени 26 больным в связи с возобновлением болевого синдрома в грудной клетке и/или появлением признаков ишемии миокарда на ЭКГ при нагрузочных тестах, была выполнена повторная КАГ. У 19 (28%) пациентов был выявлен рестеноз, который определялся как значимое сужение просвета сосуда >50% в месте вмешательства. Пациенты без клинических проявлений стенокардии напряжения, имевшие отрицательные результаты нагрузочных тестов, за период наблюдения были отнесены в гр без рестеноза. Были выделены 2 гр. пациентов: I гр.

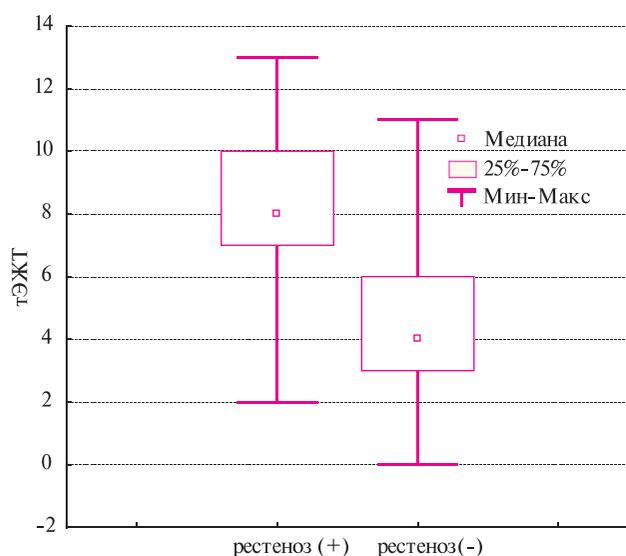


Рис. 1 Средние значения тЭЖТ в гр «P+» и «P-».

с наличием рестеноза — «P+» (n=19) и II гр. с отсутствием рестеноза «P-» (n=49). Лекарственная терапия до вмешательства, во время ТБКА и после была сопоставима в обеих гр.

Был выполнен анализ изучаемых ФР в гр «P+» и «P-» (таблица 1).

Обнаружено, что у пациентов в гр. «P+» были более высокие значения ИЛ-6. В ранее проведенных исследованиях у мужчин показатель провоспалительной активности плазмы ИЛ-6 был связан с риском ССЗ и их осложнений [12, 13].

Известно, что адипокины, продуцируемые висцеральным жиром участвуют в процессах воспаления, тромбообразования и эндотелиальной дисфункции (ЭД), индуцируя развитие и прогрессирование атеросклероза. В настоящем исследовании в гр «P+» наблюдались более высокие показатели лептина и более низкие показатели адипонектина.

Было выявлено, что пациенты в гр «P+» и в гр «P-» не отличались по возрасту. Не было получено также достоверных различий средних цифр САД и ДАД, а также показателей липидного спектра крови, что, возможно, объясняется приемом >85% пациентов антигипертензивной терапии и гиполипидемических препаратов.

При анализе средних величин антропометрических показателей, используемых в настоящее время для оценки Ож в клинической практике было выявлено, что средние значения ИМТ в гр. не различались. Показатели ОТ в гр. «P+» были несколько выше, чем у пациентов в гр. «P-», но эти отличия были незначительные (p=0,037).

Известно, что эпикардальный Ож отражает степень накопления висцерального жира в организме [14]. Выявлено, что средние значения тЭЖТ в гр. «P+» составили 8 (5;10) мм, и были

Таблица 2

Предикторы, включенные в дискриминантную функцию						
N=68	Итоги анализа дискриминантной функции Шаг 6, Переменные в модели: 6; Группир.: Рестеноз (+) Лямбда Уилкса: 0,49222 прибл. F(6,60)=10,316 p<0,0000					
	Wilks Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,60)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr)
ИЛ-6	0,614	0,838	6,44	0,000	0,644	0,336
адипонектин	0,519	0,949	3,25	0,077	0,740	0,260
тЭЖТ	0,514	0,958	2,64	0,109	0,972	0,028
лептин	0,524	0,939	3,91	0,052	0,883	0,117
ТГ	0,520	0,946	3,41	0,070	0,828	0,172
глюкоза	0,502	0,981	1,15	0,288	0,939	0,061

Примечание: значение Partial Lambda (частной лямбды Уилкса) характеризует самостоятельный вклад каждой переменной в дискриминацию – чем меньше данное значение, тем выше вклад в дискриминацию.

в ~2 раза выше, чем у мужчин в гр. «Р-» 4,3 (3;6) мм (рисунок 1).

Полученные данные показывают, что, возможно, у пациентов с увеличенным ИМТ важное значение в развитие ССО, в т.ч. и после реваскуляризации миокарда играют адипокины и цитокины, продуцируемые адипоцитами ЭЖТ, расположенной в непосредственной близости от КА.

Далее был оценен вклад всех изучаемых факторов ССР в развитие рестеноза с помощью дискриминантного анализа. В результате анализа были определены значимые переменные, оказывающие максимальный вклад в дискриминацию, их коэффициенты представлены в таблице 2.

Таким образом, было определено, что наибольший вклад в развитие рестеноза внес показатель провоспалительной активности плазмы ИЛ-6. В ранее проведенном исследовании у 36 пациентов с ОИМ и стентированием КА также было доказано, что повышение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с риском рестеноза при проведении контрольной КАГ через 12 мес. после вмешательства [15]. В другом исследовании повышение уровня ИЛ-6 непосредственно в плазме стентированной КА у 40 пациентов сопровождалось повышенным риском рестеноза в течение года [16].

Таким образом, влияние на рестеноз в представленном исследовании у пациентов с Ож оказывали показатели нейрогуморальной активности висцерального жира: лептин и адипонектин. Известно, что лептин в повышенных концентрациях стимулирует эндотелиоз, участвует в формировании окислительного стресса, пролиферации ГМК сосудистой стенки [17, 18]. Было выявлено, что лептин блокирует действие NO-синтазы, индуцирует ЭД и способствует развитию атеросклероза [19]. Доказано, что при прогрессировании Ож снижается концентрация адипонектина, обладающего антиатерогенным и противовоспалительным действием. Адипонектин ингибирует экспрессию молекул адгезии и препятствует миграции моноцитов на поверхность

эндотелия [20]. Кроме того, адипонектин замедляет пролиферацию ГМК неоинтимы, основного патогенетического механизма формирования рестеноза [21]. Ранее, в одном из исследований была доказана связь гиперлептинемии с риском рестеноза после стентирования КА [22]. В другом исследовании было показано, что полиморфизм генов лептина (LEP 2548G/A и LEP 188C/A) является генетическим предиктором рестеноза КА [23].

Несмотря на то, что доказано влияние ЭЖТ на состояние миокарда и КА через провоспалительные и протромботические цитокины, такие, как ФНО- α , monocyte chemoattractant protein (MCP-1), ИЛ-1, ИЛ-6, резистин, оментин, лептин, висфатин, ингибитор тканевого активатора плазминогена (PAI-1) и ангиотензиноген [24], остается малоизученным клиническое значение эпикардального Ож.

В настоящем исследовании показатель тЭЖТ наряду с провоспалительным маркером и адипокинами оказался информативной переменной при проведении дискриминации, что доказывает значимое влияние эпикардального Ож на развитие рестеноза.

Известно, что эпикардальное Ож связано с риском развития коронарного атеросклероза. В исследовании, проведенном в Корее (n=557), было выявлено, что увеличение тЭЖТ >3 мм являлось независимым ФР коронарного атеросклероза с наличием стенозов КА >50% [25]. В другом исследовании показатель тЭЖТ >7,6 мм ассоциировался с более тяжелым поражением коронарного русла, оцениваемого по шкале Gensini GG [6]. Была обнаружена связь тЭЖТ с тяжестью поражения коронарного русла; у пациентов с множественными стенозами КА средние показатели тЭЖТ составили 7,4 \pm 1,2 мм, а у пациентов с однососудистым поражением 5,7 \pm 1,7 мм [7]. По результатам ROC-анализа в этом же исследовании было выявлено, что показатель тЭЖТ \geq 5,2 мм был предиктором наличия ИБС при чувствительности 85%, специфичности 81% [7].

Таблица переклассификации

Группа	Классификационная матрица (ОШ 18,9 Общий проц.верн. 83,6%)		
	Рестеноз (+)	Рестеноз (-)	Процент переклассификации
Рестеноз (+)	12	7	63,2000
Рестеноз (-)	4	45	91,7000

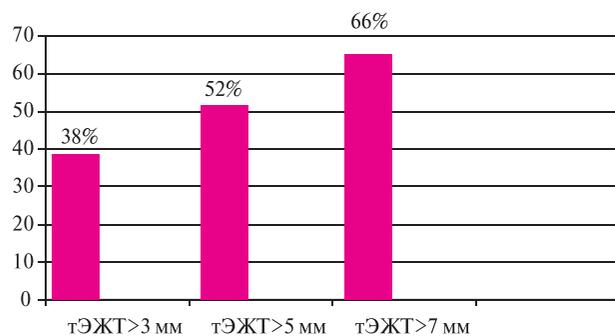


Рис. 2 Количество пациентов с рестенозом в гр. с разной тЭЖТ.

Проведен анализ количества рестенозов у пациентов с разной величиной тЭЖТ, используя ранее полученные пороговые значения по литературным данным. Было получено, что у пациентов с тЭЖТ > 3 мм (n=42) рестеноз КА определялся у 38%, при показателях тЭЖТ > 5 мм (n=27) рестеноз определялся у 52% пациентов, при тЭЖТ > 7 мм (n=15) — у 66%. На рисунке 2 видна четкая тенденция к увеличению процента рестенозов в гр. с более высокими значениями тЭЖТ, что по данным исследования позволяет отнести эпикардиальное Ож к одному из ФР рестеноза КА. К настоящему времени другие литературные данные о связи эпикардиального Ож с ССО после стентирования КА отсутствуют.

Для оценки влияния тЭЖТ в совокупности с другими ФР на развитие рестеноза была проведена многофакторная бинарная логистическая регрессия. Помимо тЭЖТ в анализ попеременно включались изучаемые ФР, для выявления наиболее значимой их комбинации. В результате статистической обработки были получены параметры линейных уравнений регрессии: $y = a + b$, где y — значение функции логистической регрессии; a — свободный член уравнения; b — весовой коэффициент регрессии, отражающий вклад фактора в результат классификации пациентов.

Результаты многофакторного анализа показали, что наиболее значимой оказалась комбинация

следующих трех факторов: тЭЖТ, ИЛ-6 и лептин ($\chi^2 = 29,3$ $p < 0,001$). Уравнение в данном случае имело следующий окончательный вид:

$$y = 4,791 - 0,713 \text{ тЭЖТ} - 0,030 \text{ ИЛ 6} + 0,046 \text{ Лептин}$$

Величина общего процента верных классификаций — 83,6, подтверждает высокую прогностическую способность данной регрессионной модели. Анализ адекватности полученной регрессии показал (таблица 3), что полученная модель более пригодна для предсказания отсутствия рестеноза (точность 91,7), однако доля верных прогнозов рестеноза также является удовлетворительной — 63,2% случаев.

Таким образом, сочетание эпикардиального Ож с исходным повышением провоспалительного маркера ИЛ-6 и лептина оказывало значимое влияние на развитие рестеноза (ОШ 18,9; 95%ДИ 8–145; $p < 0,001$).

Заключение

Таким образом, у пациентов с Ож важное значение имеет степень нейрогуморальной активности адипоцитов эпикардиального жирового депо, расположенных в т.ч. непосредственно на адвентиции КА и оказывающих паракринное воздействие на эндотелий сосудов. Повышенные показатели тЭЖТ по данным ЭхоКГ связаны с риском развития рестеноза после планового стентирования КА у пациентов с ИБС. Сочетание эпикардиального Ож с исходным повышением провоспалительных маркеров и показателей нейрогуморальной активности висцерального жира оказывает значимое влияние на развитие осложнений после реваскуляризации миокарда в течение первого года после вмешательства.

Необходимо дальнейшее изучение роли эпикардиального Ож в развитии коронарного атеросклероза, а также способов коррекции его нейрогуморальной активности с целью прогнозирования и профилактики ССО, в т.ч. и перед реваскуляризацией миокарда.

Литература

1. Dogdu O, Yarlioglu M, Kaya MG, et al. Long term clinical outcomes of brachytherapy, bare-metal stenting, and drug-eluting stenting for de novo and in-stent restenosis lesions: Five year follow-up. *Cardiol J* 2011; 18 (6): 654–6.
2. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, et al. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2005; 26 (1): 58–64.
3. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, et al. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003; 91 (7): 891–4.
4. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (4): 58–65.
5. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008; 40 (7): 442–5.
6. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71 (4): 536–9.
7. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19 (3): 211–7.
8. Curcio A, Torella D, Indolf C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting. *Circulation J* 2011; 75: 1287–97.
9. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (2): 268–74.
10. Eiras S, Teijeira-Fernández E, Shamagian LG, et al. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 expression and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine* 2008; 43 (2): 174–80.
11. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE* 2009; 22: 1311–9.
12. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5 (4): 78–85.
13. Patterson CC, Smith AE, Yarnell JW, et al. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the Caerphilly Study. *Atherosclerosis* 2010; 209 (2): 551–7.
14. Singh N, Singh H, Khanijoun HK. Echocardiographic Assessment of Epicardial Adipose Tissue — A Marker of Visceral Adiposity. *McGill J Med* 2007; 10 (1): 26–30.
15. Szkodzin J, Blazelonis A, Wilczek K, et al. The role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22 (2): 493–500.
16. Funayama H, Ishikawa SE, Kubo N, et al. Close association of regional interleukin-6 levels in the infarct-related culprit coronary artery with restenosis in acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70 (4): 426–9.
17. Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 215–23.
18. Chiba T, Shinozaki S, Nakazawa T. Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2008; 196: 68–75.
19. Han SH, Quon MJ, Koh KK. Reciprocal relationships between abnormal metabolic parameters and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 58–65.
20. Schulze MB, Shai I, Rimm EB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 534–9.
21. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863–6.
22. Piatti P, Di Mario C, Monti LD. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2003; 108: 2074–81.
23. Bienertová-Vasků JA, Hlinomaz O, Vasků A. Are common leptin promoter polymorphisms associated with restenosis after coronary stenting? *Heart Vessels* 2007; 22 (5): 310–5.
24. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460–6.
25. Ahn SG, Lim HS, Joe DY. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94: 7–13.

Клинико-эпидемиологическое изучение острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда по данным регистра в одном из районов г. Ташкента

Мамутов Р. Ш., Уринов О., Бекбулатова И. Р., Анарбаева М. Р., Абидова Д. Э.
Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить эпидемиологические характеристики острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда (ОКС/ОИМ) по данным регистра в одном из районов г. Ташкента.

Материал и методы. ОКС и ОИМ изучались среди постоянного населения одного из районов г. Ташкента с анализом следующей документации: данные службы «03», истории болезней и выписки из стационара, амбулаторные карты из поликлиник, протоколы вскрытий, акты судебно-медицинской экспертизы, свидетельства о смерти ЗАГСа.

Результаты. В регистр за 1 г включены 683 больных ОИМ/ОКС, в т.ч. мужчин — 464 (67,9%) женщин — 219 (32,1%). Результаты исследования показали, что распространенность ОИМ/ОКС у мужчин была в 2,1 раза выше, чем у женщин — 67,9% и 32,1%, соответственно ($p < 0,01$). Анализ анамнеза показал, что у 1/3 больных имелись признаки сердечной недостаточности, >1/3 ранее перенесли ИМ: мужчин 31,2% и женщин 26,9%. Объем и качество догоспитального лечения только в 7,2% случаев соответствуют требуемым

стандартам терапии ОКС/ОИМ. Анализ по отдельным факторам риска (ФР) показал, что артериальной гипертонией (АГ) страдали — 81,7% пациентов — 78,0% мужчин и 89,5% женщин, при этом у 15,7% отмечалась 2 степень АГ, у 5,4% — 3 степень.

Заключение. Частота ОКС/ОИМ у мужчин была в 2,1 раза выше, чем у женщин, причем у женщин эта патология развивается в среднем на 10 лет позже. Выявлена высокая распространенность (особенно в молодом возрасте) и низкая информированность пациентов с ОИМ/ОКС в отношении ФР.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, фактор риска, курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертония.

Поступила 08/09–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 10-17

Clinico-epidemiological study of acute coronary syndrome/acute myocardial infarction: data from the Tashkent City district register

Mamutov R. Sh., Urinov O., Bekbulatova I. R., Anarbaeva M. R., Abidova D. E.
Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbekistan

Aim. To assess epidemiological characteristics of acute coronary syndrome/acute myocardial infarction (ACS/AMI), using the data from the Tashkent City district register.

Material and methods. The data on ACS/AMI among permanent residents of one of the Tashkent City districts were obtained from the following sources: ambulance service database, hospital case histories and discharge reports, ambulatory cards from polyclinics, autopsy records, medico-legal expertise protocols, and death certificates from the civil registration office.

Results. Over one year, 683 ACS/AMI patients were included in the register: 464 (67,9%) men and 219 (32,1%) women. The prevalence of ACS/AMI was 2,1 times higher in men than in women: 67,9% vs. 32,1%, respectively ($p < 0,01$). One-third of the patients had heart failure in their medical history, and more than one-third had AMI earlier (31,2% of men

and 26,9% of women). Only in 7,2% of ACS/AMI cases, the volume and quality of prehospital medical care met the required standards. Arterial hypertension (AH) was present in 81,7% of the patients (78,0% of men and 89,5% of women). Stage 2 AH was diagnosed in 15,7%, and Stage 3 AH in 5,4%.

Conclusion. The prevalence of ACS/AMI was 2,1 times higher in men than in women. Women developed ACS/AMI, on average, 10 years later than men. Among ACS/AMI patients, particularly in younger age groups, the prevalence of risk factors was high, while the risk factor awareness was low.

Key words: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, risk factor, smoking, hypercholesterolemia, arterial hypertension.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 10-17

В Узбекистане в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, при этом структура смертности не отличается от мировой: наиболее значимой причиной смерти служат сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Увеличение заболеваемости и болезненности от ССЗ с 1410,0 до 2228,7

и с 7200,5 до 7541,5 в 2004–2009 гг., соответственно, свидетельствует об активизации выявления и взятия на учет больных с сердечно-сосудистой патологией [1].

Заболевания ССЗ являются одной из важнейших проблем здравоохранения республики. Анализ причин смертности показал, что смертность от ССЗ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (+99890) 328–87–18

e-mail: oybek_use@mail.ru

[Мамутов Р. Ш. — д. м. н., проф., руководитель отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Уринов О.* — м. н. с. отдела, Бекбулатова И. Р. — к. м. н., с. н. с. отдела, Анарбаева М. Р. — врач кардиолог Центральной поликлиники Яккасарайского р-на г. Ташкента, Абидова Д. Э. — к. м. н., н. с. отдела].

остаётся преобладающей в структуре общей смертности (ОС), составляя в 2005г — 79120 (56%) человек, в 2006г — 80843 (57,9%), в 2007г — 80320 (58,4%), в 2008г — 82036 (59,1%), в 2009г — 79239 (59,3%) человек [1].

В настоящее время смертность от ССЗ достигает 35% в разных странах мира [2-4]. Только от острого коронарного синдрома (ОКС) в США и Европе ежегодно умирают >914 тыс. человек. Немаловажным является тот факт, что >50% этих смертей приходится на первые 2 ч. Учитывая данные показатели, в последние годы во всем мире большое внимание уделяется изучению эпидемиологии и лечения ОКС [5].

Наиболее грозным проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) был и остаётся острый инфаркт миокарда (ОИМ). В республике Узбекистан ежегодно регистрируется ~8 тыс. случаев ОИМ, ~60% пациентов умирает на догоспитальном этапе, что делает важным изучение различных аспектов распространения, а также особенностей возникновения и течения заболевания [6].

Термином «острый коронарный синдром» обозначается период обострения ИБС, обозначающий любую группу (гр) клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или нестабильную стенокардию (НС) [7].

Актуальность изучения ОКС обусловлена значительной частотой случаев и резким увеличением риска опасных для жизни осложнений и смерти. Например, в европейских странах на 1 тыс. жителей ежегодно возникает 3 случая ОКС без подъёма ST (ОКС↓ST) [8], частота ОКС с подъёмом ST (ОКС↑ST) несколько меньше, но в целом, по данным Американской ассоциации сердца, в 2006г первичный эпизод ОКС имел место у 700 тыс. жителей США [9].

Таким образом, высокая медико-социальная значимость ОИМ и ОКС определяет необходимость дальнейшего изучения различных эпидемиологических аспектов ОИМ и ОКС, что послужит увеличению продолжительности и улучшению качества жизни (КЖ) лиц трудоспособного возраста.

Цель настоящего исследования — изучить эпидемиологические характеристики ОКС/ОИМ по данным регистра в одном из районов г. Ташкента и оценить состояние оказания медицинской помощи на догоспитальном и стационарном этапах.

Материал и методы

Эпидемиологические показатели ОИМ и ОКС в одном из районов г. Ташкента изучались в течение года (с 01.07.2009 по 30.06.2010), анализ проводился среди пациентов в возрасте 20–69 лет, включенных в «Регистр ОИМ/ОКС».

Численность населения в возрасте 20–69 лет в исследуемой популяции составила 159778 чел., соотношение мужчин и женщин в структуре изучаемого населения — 78719 и 81059 чел.

Информацию о случаях ОИМ, подозрениях на данную нозологию, развитие внезапной смерти (ВС) собирали посредством опроса врачей скорой медицинской помощи (СМП), данных поликлиник и стационаров, с анализом следующей документации: данных службы «03», историй болезней и выписок из стационара, амбулаторных карт из поликлиники, протоколов вскрытий, актов судебно-медицинской экспертизы, свидетельств о смерти ЗАГСа.

Использовались популяционно-профилактические, статистические, математические методы исследования. Верификация причин смерти осуществлялась по врачебным свидетельствам согласно МКБ-10. Статистические расчеты проводились с оценкой среднеарифметического значения, стандартной ошибки, моды, медианы, коэффициента вариации, среднеквадратического отклонения, минимальных и максимальных значений показателей, коэффициентов корреляции. Использовались критерии χ^2 и Мак-Нимара для определения достоверных различий качественных показателей.

Результаты и обсуждение

С момента начала исследования зарегистрировано 683 больных с ОКС/ОИМ, в т.ч. мужчин 464 (67,9%) и женщин — 219 (32,1%). Средний возраст популяции составил $57,15 \pm 9,08$ года, в т.ч. мужчин — $56,06 \pm 9,55$ года, женщин — $59,48 \pm 7,51$ года.

Заболеваемость ОИМ представлена 293,5 случаями на 100 тыс. населения, в т.ч. среди мужчин и женщин — 341,7 и 136,9 случаев, соответственно, т.е. у женщин 2,5 раза меньше, чем у мужчин. Распространенность ОКС в популяции составила 189,6 случаев на 100 тыс. населения, в т.ч. мужчин — 247,7, женщин — 133,2 случаев, соответственно, т.е. частота ОКС у женщин в 1,85 раза меньше, чем у мужчин.

Результаты исследования показали, что распространенность ОИМ/ОКС у мужчин была в 2,1 раз выше, чем у женщин — 67,9% и 32,1%, соответственно.

Гендерно-возрастные характеристики зарегистрированных больных представлены в рисунке 1.

По нашим данным, ОКС/ОИМ регистрируется у мужчин в возрасте 25–29 лет, а у женщин данная патология развивается в среднем на 10 лет позже. В следующих возрастных гр наблюдается увеличение новых случаев ОКС/ОИМ, особенно в возрасте 55–59 лет, в возрасте 60–64 лет отмечается самая высокая распространенность как среди мужчин, так и женщин. Среди женщин эта патология резко возрастает с 65–69 лет и превалирует над таковой у мужчин, достигая 1,5-кратного увеличения.

Гендерно-возрастная структура ОКС/ОИМ по результатам, представленная в исследовании, согласуется с литературными данными. При изучении особенностей лечения больных с ОКС в одном из специализированных кардиологических отделений г. Твери (в рамках многоцентрового проекта «Российский регистр острых коронарных синдромов» — (РЕКОРД);

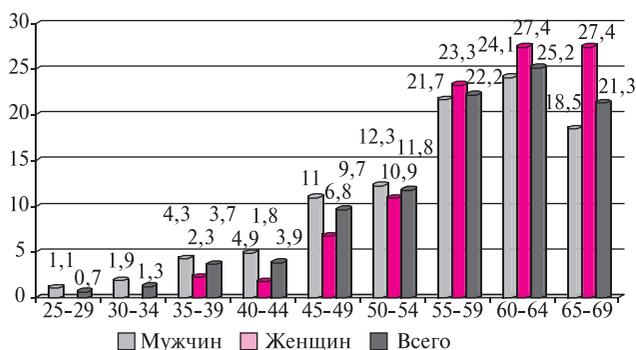


Рис. 1 Распространенность ИМ и ОКС по возрасту и полу (%).

руководитель — профессор Н. А. Грацианский) получены следующие результаты: согласно протоколу РЕКОРД в исследование включали всех госпитализированных больных с подозрением на ОКС на момент поступления в стационар. Всего включены 45 пациентов, поступивших в кардиологическое отделение в течение 1 мес.— ноября 2007г, в т.ч. 22 (49%) мужчины и 23 (51%) женщины. Средний возраст пациентов составил 67 ± 10 лет, при этом у мужчин он был несколько меньше (67 ± 10), чем у женщин (70 ± 8 лет) [10, 11].

Данные казахских исследователей (КАЗ ОКС) показали, что по возрастному показателю больные были представлены в большей степени возрастной гр 50–59 лет (31,4%) и 60–69 лет (29,0%).

Средний возраст пациентов в исследуемых регионах колебался от $58,5 \pm 1,03$ лет (г. Караганда) до $68,6 \pm 3,67$ лет (г. Шымкент). При этом средний возраст пациента с ОКС составил $61,4 \pm 0,93$ лет [12].

Полученные результаты показали, что у ~1/3 больных имелись признаки сердечной недостаточности (СН), >1/3 ранее перенесли ИМ: среди мужчин и женщин с одинаковой частотой — 31,2% и 26,9%, соответственно, у 72,5% больных до включения в регистр была стенокардия напряжения.

Распространенность инсульта (МИ) в прошлом среди мужчин и женщин составила 13,6%: 12,7%

и 15,5%, соответственно, хронические заболевания легких встречались довольно часто: у мужчин — 26,5%, у женщин — 22,4%. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) проводились лишь у 3,5% больных.

Если информированность пациентов о ССЗ определяет приверженность пациентов лечению, то, предваряя оценку догоспитального лечения, был выполнен анализ информированности пациентов в отношении возможной коронарной патологии, которая составила 32,3%: 29,9% у мужчин, 37,4% у женщин (таблица 1).

Оценка соответствия догоспитальной терапии современным стандартам лечения ОКС/ОИМ показала, что принимали аспирин (АС) догоспитально 29,4% пациентов — 26,9% мужчин, 34,7% женщин, 68,8% пациентов отрицали и 1,7% затруднились с ответом. 4,4% получали клопидогрел (таблица 2). Бета-адреноблокаторы (β-АБ) принимали 25,3% пациентов, 73,2% отрицали их прием, а 1,4% затруднялись с ответом. Только 22,4% мужчин и 31,5% женщин принимали β-АБ. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) принимали на догоспитальном этапе 20,6% пациентов, в т.ч. 14,9% мужчин и 32,8% женщин. 76,1% пациентов отрицали, 3,2% затруднились с ответом. Статины (СТ) принимали догоспитально только 8,0% пациентов: 7,3% мужчин и 9,5% женщин, 88,9% пациентов не принимали СТ и 3,1% затруднялись с ответом. Нитропрепараты (НП) регулярно принимали 20,9% пациентов, в т.ч. 20,5% мужчин и 21,9% женщин; отрицали их прием 76,8% пациентов и 2,2% затруднялись с ответом. Антагонисты кальция (АК) на догоспитальном этапе использовали только 6,0% пациентов, 92,7% пациентов отрицали их прием. АС, β-АБ, ИАПФ догоспитально принимали только 7,2% пациентов.

Таким образом, объем и качество догоспитального лечения по результатам проведенного анализа

Таблица 1

Анамнестические данные больных, включенных в регистр ОКС/ОИМ

Показатель (заболевания/состояния)	Мужчин		Женщин		Всего	
	n	%	n	%	n	%
ИМ в прошлом	145	31,2	59	26,9	204	29,8
Стенокардия	319	68,7	176	80,3	495	72,5
Застойная СН	165	35,5	91	41,5	256	37,5
МИ	59	12,7	34	15,5	93	13,6
Заболевание периферических артерий	26	5,6	11	5,0	37	5,4
Хроническая почечная недостаточность	75	16,2	47	21,4	122	17,8
Хроническое заболевание легких	123	26,5	49	22,4	172	25,2
ЧКВ	20	4,3	4	1,8	24	3,5
КШ	1	0,2	2	0,9	3	0,4
Коронарные стенозы > 50%	11	2,4	2	0,9	13	1,9
Наличие знаний пациента об ОКС/ОИМ	139	29,9	82	37,4	221	32,3
Оба пола	464	100	219	100	683	100

Таблица 2

Больные с ОКС/ОИМ, регулярно принимавшие медикаменты до госпитализации

Препараты	Нет		Да		Не известно	
	n	%	n	%	n	%
Аспирин	470	68,8	201	29,4	12	1,7
Антитромботические препараты (Клопидогрел)	627	91,8	30	4,4	27	3,9
β-АБ	500	73,2	173	25,3	10	1,4
ИАПФ	520	76,1	141	20,6	22	3,2
АРА II	654	95,7	22	3,2	7	1,0
СТ	607	88,9	55	8,0	21	3,1
НП	525	76,8	143	20,9	15	2,2
АК	633	92,7	41	6,0	9	1,3
Всего	683	100	683	100	683	100

Таблица 3

Распространенность ФР у больных ОКС/ОИМ

Показатель	Мужчин		Женщин		Всего	
	n	%	n	%	n	%
АГ	362	78,0	196	89,5	558	81,7
СД	132	28,4	90	41,1	222	32,5
Курение в настоящем	281	60,5	23	10,5	304	44,5
Курение в прошлом	44	9,5	6	2,7	50	7,3
ИзМТ (ИМТ>25) и/или Ож (ИМТ>30)	368	79,3	187	85,4	555	81,2
ГХС	173	37,3	83	37,9	256	37,5
Семейный анамнез ИБС	197	42,4	88	40,2	285	41,7
Семейный анализ СД	100	21,5	49	22,4	149	21,8
Всего	464	100	219	100	683	100

лишь в 7,2% случаев соответствуют требуемым стандартам терапии ОКС/ОИМ; гиполипидемическую терапию назначали лишь в 8,0% случаев.

Данные регистра РЕКОРД показывают, что принимали АС догоспитально 54,3% пациента, β-АБ — 47,3%, из них мужчины — 43,3% и женщины — 51%. На догоспитальном этапе 53,7% пациентов использовали ИАПФ: мужчин — 50% и среди женщин — 57,1%. СТ принимали догоспитально только 12 (6,4%) пациентов, 8 (8,9%) мужчин и 4 (4,4%) женщины, 172 (91,5%) пациента не использовали СТ и 3 пациента затруднялись с ответом. НП принимали 98 (52,1%) пациентов: 43 (47,8%) мужчин и 55 (56,1%) женщин. АК на догоспитальном этапе использовали только 12 (6,4%) пациентов, 174 (92,6%) пациента отрицали прием [13–15].

Известно, что самой частой причиной смерти у взрослых больных сахарным диабетом (СД) в Европе является ИБС. В нескольких исследованиях было показано, что у таких пациентов риск в 2–3 раза выше, чем у лиц без СД, что ассоциируется с полученными данными.

Анализ анамнеза относительно ассоциированных состояний показал, что у 222 пациентов с СД зарегистрировано 32,5% ОКС/ОИМ, причем распространенность СД у женщин была в 1,5 раза выше, чем у мужчин — 41,1% vs 28,4% соответственно (таблица 3).

Анализ по отдельным факторам риска (ФР) показал, что артериальной гипертонией (АГ) болели 81,7% пациентов — 78,0% мужчин и 89,5% женщин, при этом по степеням (ст) АГ у 15,7% отмечалась 2 ст АГ, у 5,4% — 2 ст.

Оптимальные показатели систолического артериального давления (САД) <120 мм рт.ст. регистрировались исходно лишь у 26,3% мужчин и 20,1% женщин; для ДАД <80 мм рт.ст — 31,3% у мужчин и 25,7% у женщин, соответственно.

Данные литературы по исследованию MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) показывают, что уровни АД, даже незначительно превышающие оптимальное АД, приводят к возрастанию числа сердечно-сосудистых событий (ССС), независимо от пола. Рост АД от оптимального до 4 ст АГ приводит к росту смертности в 19,2 раза. Такой же рост АД приводит к увеличению коронарной смерти в 6,9 раза, ОС в 3,8 раза.

Анализ базы данных MRFIT позволил прийти к следующему заключению: снижение САД на 2 мм рт.ст. приводит к снижению частоты коронарной смерти на 4% в популяции.

Результаты многочисленных, эпидемиологических исследований отчетливо показали, что между уровнем общего холестерина (ОХС) и вероятностью развития ИБС, особенно ИМ, существует прямая зависимость. Риск возникновения ИБС постепенно

Реализация лабораторных методик

Показатель	Всего больных		Из них были обследованы		Из них повышение от нормы (для гемоглобина ниже чем норма)	
	n	%	n	%	n	%
ОХС			361	88,9	193	53,5
ТГ			339	83,5	153	45,1
Кр плазмы			381	93,8	247	64,8
Сахар крови			388	95,6	201	51,8
Тр (качественный анализ)	406	100	34	8,4	9	26,5
Общий КФК			12	2,9	1	8,3
МВ КФК			18	4,4	8	44,4
АЛТ			384	94,6	164	42,7
АСТ			384	94,6	158	41,1
Гемоглобин			395	97,3	222	56,2

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

повышается при уровне ОХС $>4-5$ ммоль/л и резко возрастает, если его концентрация поднимается до $5,7-6,2$ ммоль/л и увеличивается в 4 раза при концентрации $\geq 6,7$ ммоль/л.

В настоящем исследовании гиперхолестеринемия (ГХС) >200 мг/дл выявлена у 37,5% больных, в т.ч. у 37,3% мужчин и 37,9% женщин. Анализ распространенности ГХС в зависимости от возраста показал, что наибольшие величины данного показателя наблюдались у 60–64-летних мужчин (26,2%) и 65–69-летних женщин (31,3%).

По данным Американской службы общественного здравоохранения, во всех возрастных гр ОКС значительно чаще развиваются среди курильщиков. У них в 2 раза выше риск нефатального ИМ и в 2–4 раза — риск внезапной смерти (ВС). Максимальные различия наблюдают в трудоспособном возрасте. У курильщиков зрелого возраста риск ИМ в 3,6 раза, а коронарной ВС — в 10 раз выше, чем у некурящих. У женщин с курением связана почти половина всех случаев коронарной ВС [16].

В представленном исследовании 44,5% больных относились к гр курящих, причем в 6 раз чаще (60,5% мужчин vs 10,5% женщин) курильщики встречались среди мужчин, курили в прошлом 9,5% мужчин и 2,7% женщин.

По данным INTERHEART, крупнейшего на сегодняшний день исследования ФР ИМ, у лиц, продолжающих курить, риск нефатального ИМ достоверно выше, чем у никогда не куривших (отношение шансов — 2,95), независимо от возраста, пола и страны проживания.

Немаловажным ФР является семейная предрасположенность пациентов к коронарной патологии. Результаты показали, что отягощенный семейный анамнез по ИБС наблюдался у 41,7% мужчин и женщин. При этом показатель существенно не различался между мужчинами и женщинами ($p>0,05$).

АГ в анамнезе регистрировалась у 41,7% пациентов — 37,7% и 50,2%, соответственно, для мужчин

и женщин. Наличие семейного анамнеза по СД отметили 21,5% мужчин и 22,4% женщин, у 81,2% пациентов отмечалась избыточная масса тела (ИЗМТ) и/или ожирение (Ож), причем с одинаковой частотой как среди мужчин, так и среди женщин — 79,3% и 85,4% соответственно.

Данные, представленные в таблице 4, характеризуют возможность охвата основными лабораторными методами диагностики и оценки состояния больного с ОКС/ОИМ на госпитальном этапе. В анализ включены 406 госпитализированных больных.

Оценка липидного спектра оказалась доступной в 83,5%–88,9% случаев. Среднее значение уровня ОХС до госпитализации (известно для 88,9% больных) составило $205,8 \pm 51,9$ (минимум-максимум — 72–420) мг/дл. Среднее значение уровня креатинина (Кр) при поступлении (получено для 93,8% больных) — $113,2 \pm 67,9$ (минимум-максимум 11–520) мкмоль/л, уровня глюкозы (получено для 95,6% больных) — $7,2 \pm 3,6$ (минимум-максимум — 2,5–23,1) ммоль/л, среднее значение уровня гемоглобина (получено для 97,3% больных) — $127,2 \pm 19,5$ (минимум-максимум — 48–188) г/л.

Качественное определение тропонина (Тр) в сыворотке крови проведено лишь в 8,4% случаев, количественное — не зарегистрировано ни в одном. Уровень общей креатинфосфокиназы (КФК) и МВ фракции КФК определялись редко: 2,9% и 4,4%, соответственно. Результаты анализов показали, что уровни ОХС, Кр и сахара в крови превышают норму в $>50\%$ случаев. У 56,2% больных была определена анемия разной ст выраженности.

По данным российского регистра хотя бы однократное определение одного из маркеров некроза миокарда: Тр Т и I, масса или активность МВ-КФК, выполнено у 86,2% больных. Тр Т был определен у 10,6%, Тр I у 16,3%, масса МВ-КФК у 34,6%, активность МВ-КФК у 69,9% больных. Среднее значение уровня ОХС, ближайшего к госпитализации, составило у 82,1% больных $5,7 \pm 1,3$ ммоль/л.

Таблица 5

Исходы и события за время госпитализации

Исходы		n	%
СН	Умеренная	190	46,8
	Отек легких	15	3,7
	Кардиогенный шок	5	1,2
Реинфаркт		9	2,2
МИ		1	0,25
Кровотечение за время госпитализации		2	0,5
Остановка кровообращения		3	0,75
Всего		406	100

Таблица 6

Диагноз при выписке

Диагнозы	Мужчин		Женщин		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Q-ИМ	54	20,6	23	16,0	77	18,9
неQ-ИМ	41	15,6	17	11,8	58	14,3
Стабильная стенокардия	117	44,6	76	52,8	193	47,5
Умер в стационаре	37	14,1	17	11,8	54	13,3
Другой	13	5,0	11	7,6	24	5,9
Оба пола	262	100	144	100	406	100

Среднее значение уровня Кр при поступлении у 97,2% больных — 108,2±39,5 мкмоль/л, среднее значение уровня глюкозы при поступлении у 98,0% больных — 8,8±4,2 ммоль/л. Среднее значение уровня гемоглобина при поступлении у 98,4% больных — 137,3±20,6 г/л [17, 18, 21].

Анализ результатов по назначению терапии во время пребывания больного в стационаре показал, что тромболитические препараты получали только 2,5% пациентов vs 12%, зарегистрированных в российском регистре. Возможно, эти отклонения от стандартов, существенно снижающие шансы больного на благоприятный исход, связаны с двумя причинами: поздней доставкой в стационар; проблемами наличия тромболитического препарата.

В первые 24 ч стационарного лечения АС получали 89,4% больных, а за все время госпитализации аспирин применен у 89,8% больных. Клопидогрел в стационаре получали 47,3% больных, из них 81,8% без нагрузочной дозы, 16,7% — с нагрузочной дозой 300 мг, 1,5% — с нагрузочной дозой 600 мг. У большинства больных антикоагулянтная терапия проводилась нефракционированным гепарином (НФГ) (73,9%), незначительная часть получала НФГ 1 сут. с дальнейшим переходом на низкомолекулярные гепарины (НМГ) (2,0%), 12,1% получали разные виды НМГ, среди которых чаще использовался эноксипарин. β-АБ назначались 80,3% пациентов, ИАПФ 67,2% пациентов, СТ в 37,2%, а антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) — 8,1% пациентов, антагонисты альдостероновых рецепторов назначали в 11,8% случаев.

По данным российского регистра РЕКОРД стационарное лечение представлено следующими препаратами: АС был назначен 41 (91%) пациенту, в т.ч. 38 (84%) — в первые 24 ч; парентеральные антикоагулянты получали 42 (93%) больных (причем в абсолютном большинстве случаев это был НФГ); β-АБ и ИАПФ были назначены в 89% случаев; антагонисты альдостероновых рецепторов использовались 24% пациентов; НП применялись в 84% случаев, АК — 38%; инотропная поддержка потребовалась 9% пациентов. Характерно, что тромболитическую терапию (ТЛТ) не получил ни один больной с ОКС [18, 19].

Исходы и события за время госпитализации представлены в таблице 5. Признаки СН в стационаре отмечены у 51,7% больных — умеренная СН у 46,8%, отек легких у 3,7%, кардиогенный шок у 1,2% больных. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) произошло у 0,25%, остановка кровообращения у 0,75% больных.

При этом серьезное кровотечение (внутричерепное, в забрюшинное пространство) произошло у 0,5% больных. В 2,2% случаев выявлен реинфаркт за время госпитализации. Механические повреждения миокарда: разрыв свободной стенки левого желудочка (ЛЖ), острая митральная регургитация, ни в одном из случаев не отмечались.

Для сравнения: по данным российского регистра признаки СН в стационаре отмечены у 66,5% больных: умеренная СН — у 48,1%, отек легких — у 4,5%, кардиогенный шок — у 13,9% больных.

ОНМК произошло у 1,6%, механические повреждения миокарда отмечены у 3,6% больных: разрыв свободной стенки ЛЖ — у 2,0%, острая митральная регургитация — у 1,6%. Рецидив острого ИМ произошел у 8,6% больных.

Окончательный («выписной») диагноз (таблица 6) при выписке у 18,9% больных сформулирован как «острый ИМ с зубцом Q», у 14,3% — «острый ИМ без зубца Q», в 47,5% случаев — «стабильная стенокардия». У 5,9% диагностированы другие «несердечные заболевания». Умерли за время госпитализации 13,3% больных — 14,1% мужчин, 11,8% женщин.

Согласно результатам Российского регистра окончательный («выписной») диагноз у 10,4% больных сформулирован как «острый ИМ с зубцом Q», у 21,6% — «острый ИМ без зубца Q», у 51,1% — «нестабильная стенокардия», у 8,2% — «стабильная стенокардия», у 8,6% — «несердечное заболевание». Умерли за время госпитализации 16,7% больных [18, 20, 22].

Таким образом, элементы гипердиагностики ОКС/ОИМ отмечаются в 5,9–8,6% случаев.

Заключение

Наибольшую распространенность ОКС/ОИМ во всех оцениваемых категориях в целом в возрастной гр 65–69 лет (21,3%), с преобладанием в под-

группе мужчин относительно женщин: 86 vs 60 случаев.

Новые случаи ОКС/ОИМ у мужчин выявляются в более молодом возрасте 25–29 лет, а у женщин данная патология развивается позднее, в среднем на 10 лет позже.

В обследованной выборке больных с ОКС/ОИМ имеет место относительно низкая частота назначения на догоспитальном этапе базовых препаратов для вторичной профилактики ИБС, что обусловило высокий процент больных с неконтролируемой ЧСС, АГ при поступлении в клинику. Выявлена высокая распространенность (особенно в молодом возрасте) и низкая информированность пациентов с ОИМ/ОКС в отношении ФР. Показатели охвата пациентов лабораторными диагностическими методами исследованиями на госпитальном этапе, в частности острофазовыми тестами (Тр, КФК) способствующими верификации диагноза, крайне низкие (<8,4%). Назначение антитромботической терапии в большинстве случаев проводится в неполном объеме, а использование ТЛТ не превышает 2,5%. В большинстве случаев диагноз ОКС/ОИМ верифицирован, но в 5,9% случаев имела место гипердиагностика. Среди госпитализированных больных с ОКС/ОИМ показатели летальности достигали 13,3%.

Литература

1. Kurbanov RD. Increase of efficiency of preventive maintenance — a basis of decrease in death rate from cardiovascular diseases in republic. Medical Journal of Uzbekistan 2011; 3: 61–9. Russian (Курбанов Р.Д. Повышение эффективности профилактики — основа снижения смертности от сердечно — сосудистых заболеваний в республике. Медицинский журнал Узбекистана 2011; 3: 61–9).
2. Aversano T. The Atlantic Cardiovascular Patients Outcome Research Team. JAMA 2002; 287: 1943–51.
3. Rogers FJ. The clinical spectrum of acute coronary syndromes. J Am Osteopath Assoc 2000; 100 (11 Suppl): 1–7.
4. Rosenschein U. Introduction. Intracoronary thrombosis is the largest single cause of morbidity and mortality in the Western World. Semin Interv Cardiol 2000; 5 (3): 107.
5. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non — ST — Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). JACC 2000; 36: 970–1062.
6. Kurbanov RD. A guideline on clinical cardiology. Tashkent: tib-kitob 2007; 9: 185 p. Russian (Курбанов Р.Д. Руководство по клинической кардиологии. Ташкент: тиб-китоб 2007; 9: 185 с).
7. Erlih AD, Gratsiansky NA. Experience of the organisation of the independent Russian register of acute coronary syndromes. Statistics Questions 2011; 4: 37–42. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Опыт организации независимого российского регистра острых коронарных синдромов. Вопросы статистики 2011; 4: 37–42).
8. Harchenko VI, Kakorina EP, Koryakin MV, et al. Death rate from illnesses of system of blood circulation in Russia and in economically developed countries. Necessity of strengthening of cardiological service and modernisation of medical statistics for the Russian Federation. Russ J Cardiol 2005; 52 (2): 5–17. Russian (Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2005; 52 (2): 5–17).
9. Zjablov JI, Okrugin SA. Acute coronary conditions at the female population of Tomsk. Results of 5-year-old supervision (1994–1998 гг.). Therapeutic Archive 2001; 1: 24–7. Russian (Зяблов Ю.И., Округин С.А. Острые коронарные состояния у женского населения Томска. Результаты 5-летнего наблюдения (1994–1998 гг.). Терапевтический архив 2001; 1: 24–7).
10. Shevchenko II, Islamov RR, Krasova EE. Acute coronary syndrome in cardiology practice (according to the register the RECORD). Congress Materials «Improvement of quality and availability of the cardiological help» Moscow on October 2008 7–9th; pp. 413. Russian (Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Красова Е.Е. Острый коронарный синдром в практике кардиологии (по данным регистра РЕКОРД). Материалы конгресса «Повышение качества и доступности кардиологической помощи» Москва 2008 7–9 октября; 413).
11. Sajgitov RT, Glezer MG, Semensov DP. Forecasting of hospital outcomes at a acute coronary syndrome. Russ J Cardiol 2006; 2: 42–50. Russian (Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П. Прогнозирование госпитальных исходов при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал 2006; 2: 42–50).
12. Dzusipov AK, Berkinbaev SF, Imantaeva GM. Rezultaty opened prospective observant research «the Estimation of observance of existing recommendations about conducting patients with a acute coronary syndrome: treatment in the acute period and after an extract from a hospital». Therapeutic bulletin 2008; 3: 15–20. Russian (Джусипов А.К., Беркинбаев С.Ф., Имантаева Г.М. Результаты открытого проспектив-

- ного наблюдательного исследования «Оценка соблюдения существующих рекомендаций по ведению больных с острым коронарным синдромом: лечение в остром периоде и после выписки из стационара». *Терапевтический вестник* 2008; 3: 15–20).
13. Working group of the register "RECORD". Treatment of patients with a acute coronary syndrome in invasive and noninvasive hospitals. The first data of the Russian register "RECORD". Congress materials «Improvement of quality and availability of the cardiological help» Moscow 2008 on October 7–9th; pp. 309. Russian (Рабочая группа регистра «РЕКОРД», Москва, Россия. Лечение больных с острым коронарным синдромом в инвазивных и неинвазивных стационарах. Первые данные российского регистра «РЕКОРД». Материалы конгресса «повышение качества и доступности кардиологической помощи» Москва 2008 7–9 октября; 309).
 14. Uskov MV, Uskov VM, Zvyaginsev AV. Mathematical the analysis in an estimation of medical techniques of a acute coronary syndrome. Congress Materials «Improvement of quality and availability of the cardiological help» Moscow 2008 on October, 7–9th; pp. 375. Russian (Усков М.В., Усков В.М., Звягинцева А.В. Математический анализ в оценке лечебных методик острого коронарного синдрома. Материалы конгресса «Повышение качества и доступности кардиологической помощи» Москва 2008 7–9 октября; 375).
 15. Shevchenko II, Islamov RR, Krasova EE. Treatment of patients with a sharp coronary syndrome on pre-hospital stages (the register the RECORD). Congress Materials «Improvement of quality and availability of the cardiological help» Moskva.2008 on October, 7–9th; item 414. Russian (Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Красова Е.Е. Лечение пациентов с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапах (регистр РЕКОРД). Материалы конгресса «Повышение качества и доступности кардиологической помощи» Москва 2008 7–9 октября; 414).
 16. Teo KK. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case — control study; *Lancet* 2006; 368: 647–58.
 17. Gafarov VV, Blaginina MJu. Death rate from a myocardial infarction (epidemiological research on a basis the program the WHO «the Register of a acute myocardial infarction», MONIKA). *Cardiology* 2005; 5: 49–51. Russian (Гафаров В.В., Благинина М.Ю. Смертность от инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», МОНИКА). *Кардиология* 2005; 5: 49–51).
 18. Erlih AD, Gratsiansky NA. The register of acute coronary syndromes the RECORD. The characteristic of patients and treatment to an extract from a hospital. The Internet // www.acs-registry.ru Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Интернет ресурс www.acs-registry.ru).
 19. Shevchenko II, Islamov RR, Krasova EE. Clinical the diagnosis, outcomes and recommended therapy at patients with a acute coronary syndrome (according to the register the RECORD). Congress Materials «Improvement of quality and availability of the cardiological help» Moscow 2008 on October 7–9th; pp. 415. Russian (Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Красова Е.Е. Клинический диагноз, исходы и рекомендуемая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом (по данным регистра РЕКОРД). Материалы конгресса «Повышение качества и доступности кардиологической помощи» Москва 2008 7–9 октября; 415).
 20. Shevchenko II, Islamov RR, Krasova EE. Kliniko-instrumental of the characteristic of patients with a acute coronary syndrome (according to the register the RECORD). Congress Materials «Improvement of quality and availability of the cardiological help» Moscow. 2008 on October, 7–9th; pp. 414. Russian (Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Красова Е.Е. Клинико-инструментальные характеристики пациентов с острым коронарным синдромом (по данным регистра РЕКОРД). Материалы конгресса «Повышение качества и доступности кардиологической помощи» Москва 2008 7–9 октября; 414).
 21. Shevchenko I.I., Islamov R. R, Krasova E. E. Kliniko-laboratory of the characteristic of patients with a acute coronary syndrome (according to the register the RECORD). Congress Materials «Improvement of quality and availability of the cardiological help» Moskva.2008 on october, 7–9 th; pp. 414–5. Russian (Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Красова Е.Е. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с острым коронарным синдромом (по данным регистра РЕКОРД). Материалы конгресса «повышение качества и доступности кардиологической помощи» Москва 2008, 7–9 октября; 414–5).
 22. Gafarov VV. Myocardial infarction: 27-year-old trends of disease, death rate, lethality in Russia (the program of WHO «the register of a acute myocardial infarction», «MONIKA»). *Cardiology of the Commonwealth of Independent States (CIS) volume III* 2005; 09: 49–50. Russian (Гафаров В.В. Инфаркт миокарда: 27-летние тренды заболеваемости, смертности, летальности в России (программа ВОЗ «регистр острого инфаркта миокарда», «МОНИКА»). *Кардиология СНГ том III* 2005; 09: 49–50).

Сывороточные маркеры апоптоза и классические факторы риска у больных инфарктом миокарда и здоровых жителей Архангельской области: тенденции, причины, последствия

Яковлева А. С.¹, Миролюбова О. А.¹, Супрядкина Т. В.²

¹ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Архангельск, Россия; ²ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»

Цель. Оптимизация стратификации риска на основе определения активности Fas-опосредованного апоптоза в раннем и позднем постинфарктных периодах у молодых пациентов.

Материал и методы. Обследованы 28 молодых (42,5±5,6 лет) и 56 пожилых (63,0±7,8 лет) больных инфарктом миокарда (ИМ) и 66 здоровых добровольцев. Оценивались: традиционный профиль риска ишемической болезни сердца (ИБС), липидограммы, данные электрокардиографии, эхокардиоскопии, коронароангиографии; уровни биомаркеров апоптоза sFas, sFasL, а также Cys C, BNP-32 определялись методом иммуноферментного анализа через 2 нед. и 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ.

Результаты. Выявлена зависимость концентрации sFasL от пола: 65,09±36,95 у женщин vs 77,27±27,48 пг/мл у мужчин (p=0,008). Уровни sFasL оказались более высокими — 80,18±40,54 пг/мл у молодых больных ИМ по сравнению со здоровыми лицами — 58,38±25,79 пг/мл (p=0,012). Уровни sFas не имели значимых отличий. Курение обуславливало большую концентрацию sFas. Были определены связи уровней sFasL с липидограммой, уровнем

фибриногена, индексом массы тела. Больные с артериальной гипертонией имели более высокую концентрацию sFasL: 81,80±37,98 vs 55,30±11,96 пг/мл (p=0,029). Выявлена зависимость отношения sFas/sFasL от количества компонентов метаболического синдрома (МС). Для прогнозирования нового коронарного события в течение 6–8 мес. у молодых больных может быть использован уровень sFasL через 2 нед. после ИМ (чувствительность 75%, специфичность 90%).

Заключение. Концентрация sFasL у молодых больных ИМ была выше таковой у здоровых лиц. Уровень sFasL имел обратную взаимосвязь с количеством компонентов МС, а также прогностическую ценность для рецидива стенокардии у молодых больных ИМ через 6–8 мес.

Ключевые слова: апоптоз, инфаркт миокарда, факторы риска.

Поступила 05/09–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 18–23

Serum markers of apoptosis and conventional risk factors in patients with myocardial infarction and healthy residents of Arkhangelsk Region: trends, causes, and consequences

Yakovleva A. S.¹, Miroyubova O. A.¹, Supryadkina T. V.²

¹Northern State Medical University. Arkhangelsk, Russia; ²E.E. Volosevich First City Clinical Hospital

Aim. To improve the risk stratification in young patients with myocardial infarction (MI), using the data on the Fas-mediated apoptosis activity in early and late post-infarction periods.

Material and methods. The study included 28 young MI patients (mean age 42,5±5,6 years), 56 elderly MI patients (mean age 63,0±7,8 years), and 66 healthy volunteers. The following parameters were assessed 2 weeks and 7 months (5,7–10,9 months) after MI: conventional risk factors of coronary heart disease (CHD), lipid profile, electrocardiography, echocardiography, and coronary angiography parameters, the levels of apoptosis biomarkers (sFas, sFasL), Cys C, and BNP-32 (immunoenzymatic method).

Results. The mean concentration of sFasL varied by gender, reaching 65,09±36,95 pg/ml in women vs. 77,27±27,48 pg/ml in men (p=0,008). The levels of sFasL were higher in young MI patients (80,18±40,54 pg/ml), compared to healthy volunteers (58,38±25,79 pg/ml; p=0,012), while there was no marked variation in the levels of sFas. Smoking was associated with higher sFas levels. The concentration of sFasL was

associated with the levels of blood lipids, fibrinogen, and body mass index. Patients with arterial hypertension had a higher concentration of sFasL (81,80±37,98 pg/ml) than their non-hypertensive peers (55,30±11,96 pg/ml; p=0,029). The sFas/sFasL ratio was linked to the number of metabolic syndrome (MS) components. Among young MI patients, the levels of sFasL, measured 2 weeks after MI, could be used for the prediction of a new coronary event in the next 6–8 months (sensitivity 75% and specificity 90%).

Conclusion. The concentration of sFasL was higher in young MI patients than in healthy individuals. The levels of sFasL were inversely associated with the number of MS components and also demonstrated predictive value for the assessment of the 6–8-month risk of recurrent angina in young MI patients.

Key words: apoptosis, myocardial infarction, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 18–23

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (8182) 632988

e-mail: fox_anyut@mail.ru

[Яковлева А. С.^{1*} — ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, ²врач-терапевт отделения кардиохирургии, Миролюбова О. А.² — д. м. н., проф., заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, Супрядкина Т. В.² — к. м. н., заведующая отделением неотложной кардиологии].

Апоптоз, «клеточный суицид», — высокоспецифичный и строго регулируемый процесс гибели клеток. В популяции кардиомиоцитов (КМЦ) взрослого человека запрограммированная клеточная гибель не играет физиологической роли, однако имеет значение при эмбриональном формировании клапанного аппарата и путей оттока крови [1]. В некоторых тканях апоптоз приостанавливает клеточную трансформацию, поэтому мутации в генах, кодирующих процессы апоптоза, могут носить проонкогенный характер [2].

Детально изучена Fas-опосредованная запрограммированная клеточная гибель, дисрегуляция которой наблюдается при ряде аутоиммунных и онкологических заболеваний [3], а также при старении организма [4]. Первые данные о Fas-системе, принадлежащей семейству фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), появились в литературе в начале 1990-х гг. [5]. Процесс «клеточного суицида» начинается после взаимодействия специфических Fas-рецептора и Fas-лиганда. Типичной является локализация Fas-рецептора на клетках тимуса, яичников, легких, печени. Обнаружен он и на КМЦ [3]. Образование комплекса «рецептор-лиганд» сопровождается отсоединением растворимых Fas-рецептора (sFas) и Fas-лиганда (sFasL). Физиологическая роль указанных биомаркеров различна: sFasL выступает в качестве активатора апоптоза, в то время как sFas обладает антиапоптотической активностью [4].

В сыворотке здорового человека определяются небольшие уровни медиаторов апоптоза: средние уровни в возрасте 21–87 лет равны 4107 ± 1352 пг/мл (или $4,10 \pm 1,35$ нг/мл) для sFas и $92,80 \pm 21,50$ пг/мл для sFasL; с возрастом наблюдается снижение концентраций sFasL и повышение sFas. Данная тенденция отражает физиологическое ослабление иммунной защиты при старении [2].

Сегодня проблема Fas-опосредованного апоптоза активно изучается в рамках многих медико-биологических исследований. Интерес к роли апоптоза в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлен ее распространенностью и социальной нагрузкой. Важно отметить, что медиаторы Fas-системы задействованы в развитии как ишемической болезни сердца (ИБС), так и ее логического исхода — хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6–8].

Начало изучению роли запрограммированной гибели клеток в этиопатогенезе атеросклероза было положено в конце XX столетия [9,10], и практически сразу было доказано значение апоптоза для развития острого коронарного синдрома (ОКС), пусковым моментом которого является истончение покрышки атеросклеротической бляшки (АБ) [10]. В 2002г было показано, что сывороточные уровни sFasL повышены у больных нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ), а также после

применения реперфузионных методов. Полученные данные позволили заключить, что sFasL инициирует гибель клеток покрышки АБ и выделяется КМЦ в ответ на ишемическое повреждение [7]. Однако одно из исследований, выполненное в 2008г [6], продемонстрировало повышенное содержание sFas у пациентов с НС по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствует о недостаточной изученности процессов Fas-опосредованного апоптоза при ИБС.

В эру малоинвазивных коронарных вмешательств особое развитие получили исследования влияния методов реперфузии на процессы запрограммированной гибели клеток. Показано снижение активности медиаторов апоптоза при использовании ишемического посткондиционирования миокарда и его повышение после применения йод-содержащих контрастных веществ [4].

Роль медиаторов апоптоза в развитии ХСН начали изучать практически сразу после идентификации Fas-системы: доказано, что концентрации sFas увеличиваются пропорционально тяжести ХСН [14].

Исследования подтверждают наличие ассоциаций процессов апоптоза с компонентами метаболического синдрома (МС). В частности, концентрация sFasL снижена у пациентов с дислипидемией (ДЛП) [2, 11] и инсулинорезистентностью (ИР) [5]. Доказано, что атерогенная ДЛП вызывает развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) и активирует запрограммированный апоптоз [2]. Поэтому так высок риск дестабилизации АБ и развития ОКС у больных с МС [5].

Таким образом, исследование активности Fas-системы, биомаркеры которой ассоциированы с факторами риска (ФР) развития ИБС, а также подвержены влиянию современных методов лечения [11], может иметь дополнительное стратификационное значение, и заслуживает пристального внимания у молодых пациентов с высоким кардиометаболическим риском.

Учитывая обоснованную выше актуальность проблемы, была поставлена цель — оптимизировать стратификацию риска на основе определения сероиммунологической активности Fas-опосредованного апоптоза в раннем и позднем постинфарктных периодах у молодых пациентов.

Материалы и методы

Объектом исследования стали 84 больных нефатальным ИМ, получавших лечение в МУЗ «Первая городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска и ФГУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 58» ФМБА РФ г. Северодвинска в 2009–2011 гг. Контрольная группа (ГК) представлена 66 здоровыми добровольцами без анамнестических данных за ИБС и МС.

Больные ИМ (группа 1) — основная (ОГ) представлены двумя подгруппами, набранными методом «случай-контроль»: группа (гр.) 1а — 28 молодых пациентов ($42,5 \pm 5,6$ лет);

Гендерные и ЭКГ характеристики молодых (n=28) и пожилых (n=56) больных ОГ

Характеристика	Молодые, абс. (%)	Пожилые, абс. (%)	χ^2 ; p
Мужчины/ женщины	26/ 2 (92,9/ 7,1%)	44/ 12 (78,6/ 21,4%)	2,743; 0,127
ОКС с подъемом ST	24 (85,7%)	46 (82,1%)	0,971; 0,765
Патологический Q	25 (89,3%)	46 (82,1%)	0,728; 0,529
ИМ передней стенки	23 (82,1%)	45 (80,4%)	p=0,881
ИМ задней стенки	5 (17,9%)	11 (19,6%)	

гр. 1б — 56 пожилых пациентов (63,0±7,8 лет). Достоверное различие по возрасту составило 20,5 лет — 95% доверительный интервал (ДИ) — 23,8–17,2 лет (p<0,001). В ГК (гр. 2) были дополнительно выделены две возрастные категории: гр. 2а — 26 человек (чел.) со средним возрастом 41,8±9,7 лет; гр. 2б — 40 чел. со средним возрастом 25,9±6,6 лет. Согласно цели исследования гр. 1а и 2а были сопоставимы по возрасту (поправка Шеффе, p=0,990) и в дальнейшем подвергнуты парному анализу для выявления иммунологических особенностей. Для оценки возрастных иммунологических тенденций внутри гр. здоровых лиц, проживающих в условиях Европейского Севера России (n=66), было проведено шкалирование с длиной шага 10 лет, 2 чел. были исключены в связи с несоответствием возрастному критерию. К strate 20–29 лет были отнесены 36 чел. (средний возраст 24,2±3,3 лет), 30–39 лет — 11 чел. (35,7±2,7 лет), 40–49 лет — 8 чел. (44,2±2,6 лет) и 50–59 лет — 9 чел. (52,8±3,3), ANOVA: F = 299,1 (p<0,001 между гр.).

Больные ИМ 50–59 лет (n=21, 56,1±3,2 лет) были использованы для сравнения с гр. здоровых лиц того же возрастного диапазона (n=9, 52,8±3,4 лет).

Исследование больных ОГ включало:

- оценку традиционного профиля риска ИБС;
- рутинное лабораторное исследование при поступлении в клинику и в период госпитализации: гемограмма с расчетом относительного числа лимфоцитов, тощачковые уровни глюкозы капиллярной крови, липидные фракции: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), сывороточный уровень фибриногена;
- инструментальное исследование: электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиоскопия (ЭхоКС) на аппарате GE Vivid i (Израиль, 2007) кардиологическим датчиком с частотой 1,7–3,4 МГц с использованием импульсного и непрерывноволнового доплеровского режимов, коронароангиография (КАГ) по методу Judkins (1967) на ангиоскопическом комплексе Allura Xper FD20 фирмы Philips;
- измерение сывороточных уровней биомаркеров на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов: sFas, sFasL (sFasL, пг/мл, и sApo-1/Fas, нг/мл, ELISA, Bender System, GmbH, Австрия) во временных точках 2 нед. и 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ в подгруппе 1а;
- оценку функционального класса (ФК) стенокардии при выписке и через 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ,

а также наличия нового коронарного события (НС/ИМ) и потребности в реваскуляризации миокарда за период длительного наблюдения в подгруппе 1а.

Исследование больных ГК при однократном визите включало:

- оценку традиционного профиля риска ИБС;
- измерение сывороточных уровней sFas, sFasL.

Подгруппы 1а и 1б не отличались по гендерному соотношению и ЭКГ характеристике ИМ (таблица 1).

Полученные данные представлены как M±SD в случае нормального распределения и как Me (Q25–75) при иных распределениях. Достоверность различий определяли по парному и непарному t-критерию Стьюдента и критериям непараметрической статистики: χ^2 , Вилкоксона, Манна-Уитни. При множественном сравнении были использованы однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (с процедурой Post Hoc парных сравнений), непараметрический тест Крускала-Уоллиса. Статистическая достоверность присваивалась при значении p<0,05. Использовались корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена (ρ_s), линейный регрессионный анализ, логистическая регрессия и метод ROC-кривых с определением точки разделения, чувствительности и специфичности предложенных прогностических тестов. Для статистической обработки результатов исследования использовалась компьютерная программа SPSS for Windows (версия 19).

Результаты

Профили риска в подгруппах 1а и 1б значительно отличались по частоте курения: 22 (78,5%) vs 24 (42,9%) случаев (p=0,003), отягощенной наследственности: 17 (60,7%) vs 10 (17,9%) случаев (p<0,001), хронического психосоциального стресса: 13 (46,4%) vs 7 (12,5%) случаев, соответственно (p=0,003). Подгруппа 1а не отличалась по распространенности гиподинамии: 16 (57,1%) vs 24 (42,9%) больных в подгруппе 1б ($\chi^2=0,017$, p=0,895). Также в молодом и пожилом возрастах одинаково часто встречались компоненты МС. Лабораторные признаки атерогенной ДЛП имели место у 23 (82,1%) пациентов в 1а и 43 (76,8%) пациентов в 1б ($\chi^2=0,368$, p=0,763). Ожирение/избыточная масса тела (Ож/МТ) были выявлены в 20 (71,4%) и 38 (67,9%) случаях ($\chi^2=0,917$, p=0,467), нарушение углеводного обмена — в 9 (32,1%), из них 2 случая сахарного диабета 2 типа (СД-2) и 18 (32,1%) случаях, из них 12 случаев СД-2, соответственно ($\chi^2=0,003$, p=0,954). В подгруппе 2а встречались: курение — в 9 (34,6%) и хронический психосоциальный стресс — в 7 (26,9%) случаях.

Таблица 2

Сывороточные уровни биомаркеров апоптоза у пациентов ИБС (n=84) во временной точке 2 нед. после ИМ и у здоровых лиц (n=66)

Подгруппы исследуемых	sFasL (пг/мл) M±SD	sFas (нг/мл) M±SD	sFas _{пг/мл} /sFas _{Лпг/мл} M±SD
1а	80,18±40,54	22,90±1,08	349,8±227,3
1б	67,79±26,12 [^]	21,30±7,55	413,8±208,9
2а	58,38±25,79 ^{*^}	17,90±9,31	368,5±181,6
2б	81,07±32,62 [*]	-	-
p между гр.	0,012	0,204	0,231

Примечание: U-тест Манна-Уитни: * – различие между 2а и 2б, z = -3,658, p < 0,001; ^ – различие между 1б и 2а, z = -2,145, p = 0,032.

Таблица 3

Сывороточные уровни биомаркеров апоптоза у мужчин и женщин (больные, здоровые)

Пол	sFasL (пг/мл)	sFas (нг/мл)
Мужской	73,63±31,38	22,12±9,06
Женский	67,67±33,18	17,49±9,53
z; p	-1,635; 0,102	-2,016; 0,044

Более высокий индекс массы тела (ИМТ) определялся в подгруппе 1а: 29,65±5,66 кг/м² vs 25,85±3,17 кг/м² в подгруппе 1б, vs 22,10±2,10 кг/м² в 2а (ANOVA: F=26,570, p<0,001).

Самым частым проявлением нарушения углеводного обмена оказалась нарушенная гликемия натощак: 7 (25,0%) случаев в подгруппе 1а и 6 (10,7%) случаев в 1б. У 7 (26,9%) чел. в подгруппе 2а при однократном заборе крови уровень гликемии был >5,5 ммоль/л и варьировал до 6,4 ммоль/л.

Анализ липидного спектра венозной крови продемонстрировал повышенные уровни ТГ: 2,14±0,96 ммоль/л у молодых больных и 2,07±1,21 ммоль/л у пожилых (p=0,423) и ХС ЛНП: 3,52±1,09 ммоль/л и 3,40±0,94 ммоль/л (p=0,649), соответственно, в исследуемых подгруппах пациентов, а также значимо более низкие концентрации ХС ЛВП (0,86±0,26 ммоль/л vs 0,98±0,28 ммоль/л (p=0,049) в подгруппе 1а по сравнению с 1б.

Парный корреляционный анализ выявил отрицательную связь уровня ХС ЛВП с относительным числом лимфоцитов в крови (ρ = -0,381, p = 0,034).

Средние сывороточные уровни биомаркеров апоптоза во временной точке 2 нед. после ИМ и у здоровых лиц представлены в таблице 2.

При изучении всех участников исследования (n=150) выявлены гендерные различия концентраций sFas (таблица 3).

Проводился дополнительный сравнительный анализ концентраций sFasL между подгруппами 1а, 1б и 2а, а также созданными возрастными стратами:

Возрастные страты ГК отличались по уровням sFasL (рисунок 1). Методом линейной регрессии выявлена зависимость концентрации sFasL от возраста у здоровых лиц: F (1, 63) = 6,928, p = 0,01, R² = 0,101, скорректированный R² = 0,087, константа B (SE) 100,843 (11,596); для возраста β = -0,315, B (SE) -0,899 (0,338), p < 0,001.

При исключении влияния возраста здоровых лиц в ГК (n=66) выявлено гендерное различие концентрации sFasL: 67,67±33,18 пг/мл у женщин vs 73,63±31,38 пг/мл у мужчин (U-тест Манна-Уитни, z = -2,659, p = 0,008).

Сравнение концентраций sFasL у молодых больных подгруппы 1а с таковыми у пожилых пациентов (подгруппа 1б) и здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту с молодыми больными (подгруппа 2а), показало его более высокие уровни, однако различие было статистически не значимым (таблица 2).

При парном сравнении сывороточные уровни sFasL у больных в подгруппе 1б оказались значимо более высокими, чем в гр. 2а: 67,79±26,12 vs 58,38±25,79 пг/мл (z = -2,145, p = 0,032). Также выявлены различия между концентрациями sFasL в ГК лиц 2а и 2б (z = -3,658, p < 0,001). Уровни sFasL у больных ОГ не имели значимых отличий (таблица 2). Уровень sFasL в подгруппе больных ИМ 50–59 лет по сравнению с гр. здоровых сверстников был значимо выше: 66,97±31,80 vs 52,81±13,53 пг/мл (z = -2,152, p = 0,032).

Курение обуславливало большую концентрацию sFas: 23,44±9,68 vs 18,38±9,03 нг/мл у некурящих (p = 0,045).

Для изучения взаимовлияний традиционных факторов кардиометаболического риска были выделены больные ИМ высокого риска (n=48, средний возраст 58,3±11,0 лет). При этом явным лидером среди ФР выступала атерогенная ДЛП в 88,6% случаев. Были определены: четкая положительная взаимосвязь уровней sFasL и ХС ЛВП (ρ_S = 0,325, p = 0,029) (рисунок 2) и отрицательные корреляционные связи с уровнем фибриногена крови (ρ_S = -0,325, p = 0,033), ИМТ (ρ_S = -0,321, p = 0,029), отношением ТГ/ХС ЛВП (ρ_S = -0,298, p = 0,050) (рисунок 3).

Уровень sFasL был ассоциирован с артериальной гипертензией (АГ) (r_S = 0,322, p = 0,027). Больные,

страдающие АГ, имели значимо более высокую концентрацию sFasL: $81,80 \pm 37,98$ vs $55,30 \pm 11,96$ пг/мл ($z = -2,187$, $p = 0,029$). Выяснилось, что предикторами сывороточных уровней sFasL были число пораженных коронарных артерий (КА) и вид реперфузии — первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), тромболитическое (ТЛТ), ТЛТ+ЧКВ: $F(2,65) = 496$, $p = 0,001$, константа $p = 0,020$, для числа пораженных КА $\beta = 0,279$, $p = 0,016$, для вида реперфузии $\beta = 0,420$, $p < 0,001$. $R^2 = 0,207$, скорректированный $R^2 = 0,183$.

У больных выявлено различие отношения концентраций sFas/sFasL, у пациентов с различным количеством компонентов МС. Среднее значение отношения sFas/sFasL при наличии 5 компонентов оказалось ниже, чем при наличии 3 компонентов: $204,74 \pm 43,81$ vs $464,44 \pm 196,38$ ($z = -2,263$, $p = 0,024$).

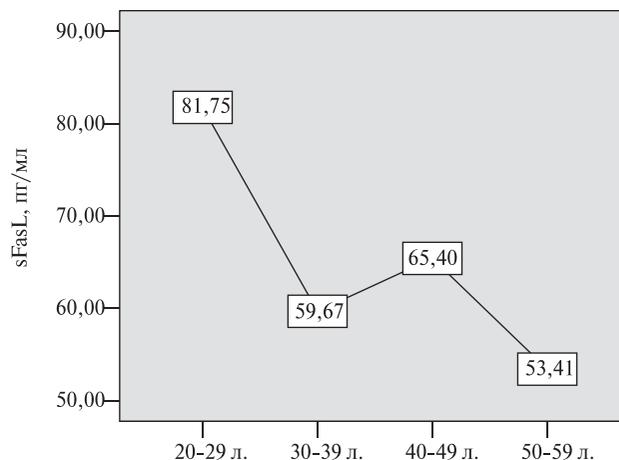
В подгруппе 1а через 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ концентрации sFas уменьшились (от $22,87 \pm 10,82$ до $13,02 \pm 6,27$ нг/мл ($z = -2,824$, $p = 0,005$), а отношение sFas_{пг/мл}/sFasL_{пг/мл} уменьшилось почти вдвое — от $368,54 \pm 181,55$ до $159,58 \pm 112,76$ ($z = -2,903$, $p = 0,004$), при этом уровни sFasL не изменились: $80,18 \pm 40,54$ vs $88,10 \pm 14,14$ пг/мл ($z = -1,726$, $p = 0,084$). Однако уровни биомаркеров апоптоза у молодых пациентов подгруппы 1а во временной точке 7,0 (5,7–10,9) мес. после ИМ продолжали отличаться от таковых у здоровых лиц того же возраста (подгруппа 2а): для sFasL $88,10 \pm 14,14$ vs $58,39 \pm 25,79$ пг/мл ($z = -3,585$, $p < 0,001$), для sFas $13,02 \pm 6,27$ vs $17,89 \pm 9,32$ нг/мл ($z = -2,073$, $p = 0,038$), для sFas/sFasL $159,58 \pm 112,76$ vs $349,75 \pm 227,34$ ($z = -2,952$, $p = 0,002$).

Методом построения ROC-кривых установлено, что для прогнозирования нового коронарного события в течение 6–8 мес. в подгруппе 1а может быть использован уровень sFasL во временной точке 2 нед. после ИМ. Площадь под кривой 0,900, SE=0,095 ($p = 0,024$). Точка разделения: уровень sFasL=84,0 пг/мл. Чувствительность 75%, специфичность 90%.

Обсуждение

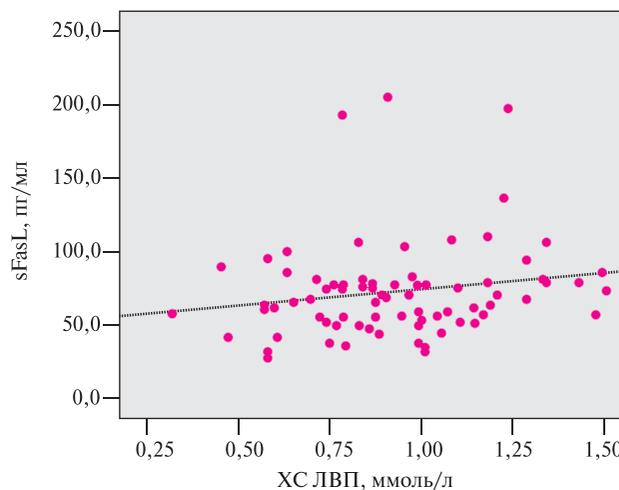
Авторами были изучены сывороточные уровни медиаторов программированной клеточной гибели sFas и sFasL у здоровых добровольцев, проживающих на Европейском Севере России. Наблюдалась тенденция к снижению концентрации sFasL с возрастом, что является физиологическим феноменом.

По литературным данным средняя концентрация sFasL у лиц ГК в возрасте 22–80 лет равняется ~90,0 пг/мл [8]; в настоящем исследовании самый высокий уровень sFasL наблюдался в возрасте 20–29 лет (~82,0 пг/мл). Однако уровень sFas в ГК был значительно выше (~18,0 нг/мл), чем по данным литературы (~1,85 нг/мл). Следовательно, на небольшой гр. здоровых добровольцев ($n = 66$) были выявлены признаки дисрегуляции процессов апоптоза со снижением уровня его активатора sFasL и повышением



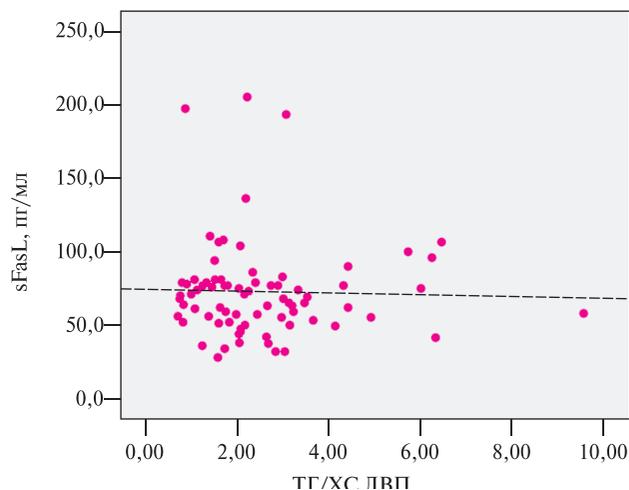
Примечание: между гр. $p = 0,027$; парные различия при проведении U-теста Манна-Уитни: между гр. 20–29 лет и 30–39 лет $z = -2,489$, $p = 0,012$, между гр. 20–29 лет и 50–59 лет $z = -3,464$, $p < 0,001$.

Рис. 1 Сывороточные уровни sFasL в различных возрастных гр. у обследованных здоровых лиц, проживающих на Европейском Севере России.



Примечание: $\rho_s = 0,325$, $p = 0,029$.

Рис. 2 Взаимосвязи сывороточных уровней sFasL и ХС ЛВП у больных ИМ высокого риска ($n = 48$).



Примечание: $\rho_s = -0,298$, $p = 0,050$.

Рис. 3 Взаимосвязи сывороточного уровня sFasL и отношения ТГ/ХС ЛВП у больных ИМ высокого риска ($n = 48$).

концентрации антиапоптотического фактора sFas, что требует дальнейшего их изучения на репрезентативной выборке здоровых жителей северного региона России. У женщин уровни маркеров апоптоза были ниже, чем у мужчин.

Сывороточные уровни sFas не имели отличий при сравнении между ОГ и ГК. В то же время выявлены отличия концентраций sFasL, при этом максимальной была концентрация у молодых больных ИМ. Уровни sFasL у молодых и пожилых больных ИМ не имели значимых отличий, т.е. не наблюдалось ожидаемого снижения концентрации медиатора апоптоза с возрастом. С другой стороны, концентрации данного активатора апоптоза у пожилых больных превышали уровни у молодых здоровых лиц.

Согласно литературным данным сывороточные уровни sFasL повышаются у больных ИМ и ИС [7], а также есть сведения о вовлеченности Fas-системы в дестабилизацию АБ [10]. Именно этим фактом объясняют повышенные сывороточные уровни sFasL у молодых больных ИМ и отсутствие физиологического роста снижения. Факт пониженного содержания sFasL у здоровых добровольцев г. Архангельска по сравнению с данными литературы [2] и повышение содержания sFas у всех исследуемых, вероятно, свидетельствует о дисбалансе в показателях иммунной системы, что требует дополнительного исследования и анализа.

Обнаружена обратная ассоциативная связь уровня sFasL с показателями липидного спектра и концентрацией фибриногена. Полученные данные отражают факты, описанные в литературных источниках, снижение sFasL при гиперлипидемии и атеросклерозе артерий шеи [12], а также

повышение sFas при ИР [14]. В связи с этим можно предположить, что повышенные уровни sFas у обследованных жителей Европейского Севера могут быть обусловлены ИР, которая широко распространена в данной климатической зоне. К тому же у 26 здоровых добровольцев без проявлений ИБС и МС при однократном заборе капиллярной крови натощак была выявлена гипергликемия.

При сравнении уровней медиаторов апоптоза у молодых больных в позднем постинфарктном периоде и здоровых добровольцев в первом случае выявлены более низкие концентрации sFas и более низкое отношение sFas/ sFasL в то время как уровень sFasL оставался более высоким.

Отмеченное в периоде длительного наблюдения незначимое повышение концентрации sFasL и снижение уровня sFas отражает продолжающийся апоптоз. При этом sFasL оказался самым значимым гуморальным фактором у молодых больных в раннем постинфарктном периоде в плане прогнозирования нового коронарного события в ближайшие 6–8 мес.

Заключение

Таким образом, проанализированы особенности совокупного профиля риска молодых больных ИМ, проживающих на Европейском Севере России, обозначены особенности Fas-системы у больных ИМ и здоровых лиц и ее взаимосвязи с самым значимым ФР развития ИБС — инсулинорезистентным МС. Оценены возможности дополнительной стратификации риска развития нового коронарного события в ближайшие 6–8 мес. у молодых больных, перенесших ИМ, при использовании сывороточного уровня активатора апоптоза sFasL.

Литература

1. Napoli C. Oxidation of LDL, atherogenesis, and apoptosis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1010: 698–709.
2. Martinet W, Kockx MM. Apoptosis in atherosclerosis: implications for plaque destabilization. *Acad Geneesk Belg* 2004; 66 (1): 61–79.
3. Ishiyama S, Hiroe M, Nishikawa T, et al. The Fas/Fas Ligand system is involved in the pathogenesis of autoimmune myocarditis in rats. *J Immunol* 2011; 161: 4695–701.
4. Gupta S. Molecular mechanisms of apoptosis in the cells of the immune system in human aging. *Immunol Rev* 2005; 205: 114–29.
5. Yamaguchi S, Yamaoka M, Okuyama M, et al. Elevated circulating levels and cardiac secretion of soluble Fas-ligand in patients with congestive heart failure. *J Cardiol* 1999; 83: 1500–3.
6. Boos CJ, Balakrishnan B, Blann AD, et al. Endothelial damage/dysfunction and apoptosis in acute coronary syndromes: implications for prognosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (11): 1841–50.
7. Suda T, Takahashi T, Golstein P, et al. Molecular cloning and expression of the Fas-ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993; 75 (6): 1169–78.
8. Zhao W S, Xu L, Wang LF, et al. A 60-s postconditioning protocol by percutaneous coronary intervention inhibits myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Apoptosis* 2009; 14 (10): 1204–11.
9. Bjorkerud S, Bjorkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T-cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am J Pathol* 1996; 149: 367–80.
10. Mllauer L, Gruber P, Sebinger D, et al. Mutations in apoptosis genes: a pathogenetic factor for human disease. *Mutat Res* 2001; 488 (3): 211–31.
11. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Effect of radiographic contrast media on markers of complement activation and apoptosis in patients with chronic coronary artery disease undergoing coronary angiography. *J Invasive Cardiol* 2009; 21 (9): 473–7.
12. Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, Sol JM, et al. Decreased circulating Fas-ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis. *JACC* 2011; 43: 1188–94.
13. Shimizu M, Fukuo K, Nagata S, et al. Increased plasma levels of the soluble form of Fas-ligand in patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *JACC* 2002; 39: 585–90.
14. Feinberg MS, Schwartz R, Behar S. Impact of metabolic syndrome in patients with acute coronary syndrome. *Adv Cardiol* 2008; 45: 114–26.

Возможности использования фармакогенетического подхода для коррекции антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца

Журавлева И. Ю.¹, Буркова Т. В., Рутковская Н. В., Горбунова Е. В., Одаренко Ю. Н., Савостьянова Ю. Ю., Гончарова И. А.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН; ¹ЗАО НеоКор. Кемерово, Россия

Цель. Сравнительный анализ эффективности различных фармакогенетических алгоритмов дозирования варфарина, а также определение возможностей и ограничений стандартных генетических тестов для коррекции дозы варфарина в отдаленном послеоперационном периоде у 134 больных с протезами клапанов сердца, получающих антикоагулянтную терапию варфарином.

Материал и методы. Всем пациентам проводили генотипирование двух полиморфизмов гена CYP2C9: CYP2C9*2 (C430T), CYP2C9*3 (A1075C) и гена субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К VKORC1 (G-1639A). Для сопоставления эмпирических и расчетных доз варфарина использовали формулы Gadge BF, et al., Sconce EA, et al., Anderson JL, et al., Takahashi H, et al.

Результаты. У 54 (40%) пациентов с адекватными показателями международного нормализованного отношения (МНО) — 2,0–3,0,

наибольшее соответствие получено между эмпирической дозой и рассчитанной по формуле Gadge BF, et al. У 49 (37%) пациентов с $2 > \text{MHO} > 3$ обнаружено несоответствие эмпирической и расчетной доз варфарина, а у 31 (23%) — неадекватность избранного фармакогенетического алгоритма.

Заключение. Для подбора и/или корректировки дозы варфарина целесообразно на первом этапе использовать алгоритм Gadge BF, et al. Алгоритмы дополнительного генетического тестирования нуждаются в дальнейшей разработке.

Ключевые слова: фармакогенетика; непрямые антикоагулянты; варфарин; дозирование.

Поступила 13/03–2013

Принята к публикации 23/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 24–28

Potential of pharmacogenetics in the correction of anticoagulant therapy among patient with prosthetic heart valves

Zhuravleva I. Yu.¹, Burkova T.V., Rutkovskaya N.V., Gorbunova E.V., Odarenko Yu.N., Savostyanova Yu.Yu., Goncharova I.A.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ¹ZAO NeoCor. Kemerovo, Russia

Aim. To compare the effectiveness of various pharmacogenetics algorithms of warfarin dosage and to identify the strengths and limitations of standard genetic tests for the warfarin dose correction during the late postoperative period among 134 warfarin-treated patients with prosthetic heart valves.

Material and methods. All patients underwent genotyping for the CYP2C9 gene polymorphisms (CYP2C9*2 (C430T) and CYP2C9*3 (A1075C) and for the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 VKORC1 (G-1639A). To compare the empirical and calculated warfarin doses, formulas by Gadge BF et al., Sconce EA et al., Anderson JL et al., and Takahashi H et al. were used.

Results. In 54 (40%) patients with adequate levels of international normalised ratio (INR; 2,0–3,0), empirical warfarin doses were the

closest to the doses calculated using the formula by Gadge BF et al. In 49 (37%) patients with $2 > \text{INR} > 3$, there was a mismatch between empirical and calculated warfarin doses, while in 31 (23%) patients, the pharmacogenetics algorithm of choice was inadequate.

Conclusion. The algorithm by Gadge BF et al. should be the first option in the process of choosing and/or correcting the dosage of warfarin. Additional pharmacogenetics algorithms require further improvement.

Key words: pharmacogenetics, indirect anticoagulants, warfarin, dosage.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 24–28

Пациенты с механическими протезами клапанов сердца — наиболее «уязвимая» категория среди всех больных, получающих постоянную антикоагулянтную терапию (АКТ). Необходимость балансировать в строго определенном терапевтическом диапазоне гипокоагуляции, сопряженная с осознанием высокого риска тромбоемболических и геморрагических осложнений, с одной стороны,

и со значительными проблемами адекватного контроля показателей гемокоагуляции — с другой, значительно ухудшает качество жизни (КЖ) этой группы (гр.) больных. Если же течение порока осложнилось фибрилляцией предсердий (ФП), а попытки восстановления синусового ритма не увенчались успехом в интра- или послеоперационном периодах, проблема эффективности и безопасности

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (3842) 778616, 8 (3842) 644650;

e-mail: juravl_irina@mail.ru; golubevat87@rambler.ru

[Журавлева И. Ю.¹ — д. м. н., профессор, генеральный директор ЗАО «НеоКор», Буркова Т. В.* — м. н. с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Рутковская Н. В. — к. м. н., с. н. с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Горбунова Е. В. — к. м. н., с. н. с. лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Одаренко Ю. Н. — к. м. н., зав. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Савостьянова Ю. Ю. — м. н. с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Гончарова И. А. — к. б. н., в. н. с. лаборатории геномной медицины, н. с. лаборатории популяционной генетики «Научно-исследовательского института медицинской генетики» СО РАМН].

пожизненной АКТ становится столь же актуальной и для пациентов с биологическими клапанными протезами. Не секрет, что весьма значительной части российских больных, получающих терапию варфарином, не удается поддерживать адекватные показатели международного нормализованного отношения (МНО) на амбулаторном этапе лечения, что вызвано как низкой доступностью качественного лабораторного и/или самостоятельного контроля, так и повсеместным эмпирическим подбором дозы антикоагулянта на стационарном и, тем более, амбулаторном этапах лечения. Современный фармакогенетический подбор дозы варфарина практикуется лишь в отдельных крупных клиниках. Практически не изучены возможности использования этого метода для корректировки дозы у пациентов, получающих АКТ в течение длительного времени с нестабильным или неадекватным результатом, с осложнениями АКТ. В то же время, все более широкое внедрение фармакогенетических методов в повседневную клиническую практику заставляет задуматься о перспективности их применения для более эффективного послеоперационного ведения столь сложной когорты больных, как больные с протезами клапанов сердца.

В связи с этим целями настоящей работы явились: сравнительный анализ эффективности различных фармакогенетических алгоритмов дозирования варфарина, а также определение возможностей и ограничений стандартных генетических тестов для коррекции дозы варфарина при неадекватных показателях гемокоагуляции в отдаленном послеоперационном периоде у больных с протезами клапанов сердца.

Материал и методы

В исследование были включены 134 пациента (86 мужчин и 48 женщин) с пороками клапанов сердца (таблица 1), проживающих в г. Кемерово и Кемеровской области, русских по национальности. Возраст больных колебался от 41 до 73 лет и в среднем составил 58 лет. Причинами порока явились: ревматизм — 81,3% пациентов, синдром соединительно-тканной дисплазии (СТД) — 13,4% и инфекционный эндокардит — 4,5%. Всем больным ранее были имплантированы клапаны сердца: 104 — биологические и 30 — механические. На момент выполнения настоящего исследования сроки послеоперационного наблюдения составили от 2 до 231 мес. (в среднем $29,24 \pm 2,41$ мес.). Большинство больных имели ФП: у 66,4% наблюдали постоянную форму ФП, у 19,4% — пароксизмальную и у 6,7% — персистирующую. Лишь у 10 (7,5%) пациентов отсутствовала ФП.

Все пациенты получали варфарин в дозе, подобранной ранее эмпирическим методом. Подбор дозы начинали непосредственно после операции на стационарном этапе с 5 мг/сут. и далее корректировали в соответствии с показателями МНО, после выписки рекомендовали продолжать контроль МНО и корректировку дозы варфарина на амбулаторном этапе [2].

При выполнении контрольного обследования пациентов определяли МНО в образцах капиллярной крови при помощи портативного коагулометра CoaguChekXS («Roche», Швейцария). Получаемую в данный момент дозу варфарина расценивали, как адекватную, если она обеспечивала стабильный терапевтический уровень гипокоагуляции — МНО 2,0–3,0.

Всем пациентам проводили генотипирование двух полиморфных вариантов CYP2C9: CYP2C9*2 (C430T) /

(rs1799853), CYP2C9*3 (A1075C) / (rs1057910) и гена субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К VKORC1 (G-1639A) / (rs9923231). Геномную ДНК выделяли из венозной крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе «ДТ-96 RealTime» («ДНК-Технология», Россия) с помощью наборов, произведенных ООО «СибДНК» (г. Новосибирск).

На основании литературных данных для сопоставления соответствия расчетных доз варфарина тем дозам, которые пациенты получали на момент обследования, использовали четыре метода расчета суточной дозы варфарина:

Формула Sconce EA, et al. [12]:

Начальная доза варфарина (мг/сут.) = $[0,628 - 0,0135 \times \text{возраст (годы)} - 0,24 \times \text{CYP2C9*2} - 0,37 \times \text{CYP2C9*3} - \text{VKORC1} + 0,0162 \times \text{рост (см)}]$ 2

где: CYP2C9 в зависимости от генотипа равен 1 при гетерозиготном носительстве аллельных вариантов (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*1/*3), а при гомозиготном носительстве (генотипы CYP2C9*2/*2 или CYP2C9*3/*3) равен 2, а показатель VKORC1 (1639 G>A) для BB — 1, AB — 2, и AA — 3.

Формула Takahashi H, et al. [13]:

Начальная доза варфарина (мг/сут.) = $6,6 - 0,035 \times \text{возраст (годы)} + 0,031 \times \text{вес (кг)}$

Если больной является носителем аллельного варианта CYP2C9*2 (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*2/*2), от полученной дозы необходимо отнять 1,3 мг; если является носителем аллельного варианта CYP2C9*3 (генотипы CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3) от полученной дозы необходимо отнять 2,9 мг.

Формула Gadge BF, et al. [10]:

Начальная доза варфарина (мг/сут.) = $\exp(0,385 - 0,0083 \times \text{возраст (годы)} + 0,498 \times \text{ППТ} - 0,208 \times \text{CYP2C9*2} - 0,350 \times \text{CYP2C9*3} - 0,341 \times \text{(амиодарон)} + 0,378 \times \text{целевое МНО} - 0,125 \times \text{(статины)} - 0,113 \times \text{(раса)} - 0,075 \times \text{(женский пол)})$

Площадь поверхности тела (ППТ) вычисляют по специальным номограммам или формуле, исходя из веса и роста пациента: $\text{ППТ} = \text{вес (кг)}^{0,425} \times \text{рост (см)}^{0,725} \times 0,007184$. Если пациент принимает амиодарон или статины (флувастатин или симвастатин) в формулу подставляют 1, если нет — 0. В случае, если больной относится к европеоидной расе, в формулу необходимо подставить 1, для представителей других рас — 0; если расчет дозы варфарина выполняют для женщины, необходимо подставить 1, для мужчины — 0.

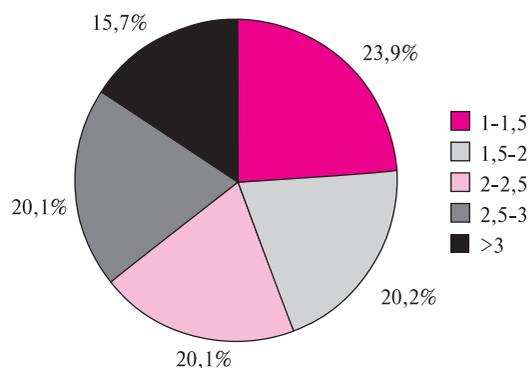


Рис. 1 Распределение пациентов с протезами клапанов сердца по уровню МНО.

Таблица 1

Характеристика оперированных пациентов

Всего пациентов, из них:	134 (100)
Мужчины (n, %)	86 (64,2)
Женщины (n, %)	48 (35,8)
Причина порока: (n, %)	
– ревматическая болезнь сердца	109 (81,34)
– инфекционный эндокардит	6 (4,48)
– СТД	18 (13,18)
– ИБС	1 (1)
Возраст	58,23±1,48 лет
Тип протеза: (n, %)	
– биологический	104 (77,6)
– механический	30 (22,4)
Сроки наблюдения	29,24±2,41 мес.
ФП: (n, %)	
– постоянная форма	89 (66,42)
– пароксизмальная форма	26 (19,4)
– персистирующая форма	9 (6,72)
– нет	10 (7,46)

Таблица 2

Средние отклонения эмпирически подобранных доз варфарина от рассчитанных по различным алгоритмам в гр больных (n=54) с показателями МНО 2,0–3,0

Алгоритм, предложенный:	Среднее отклонение (мг/сут)	% полных совпадений
Sconce EA, et al.	-1,03±0,48	29,6
Takahashi H, et al.	1,23±0,78	18,5
Gadge BF, et al.	0,14±0,52	35,2
Anderson JL, et al.	0,62±0,52	35,2

Таблица 3

Эффективность АКТ в зависимости от соотношения эмпирической и расчетной доз

Гр	Подгруппа	Соотношение эмпирической и расчетной (по Gadge B. F. et al.) доз	Количество пациентов (n, %)
II. МНО <2,0 (n=59)	II.1	эмпирическая доза варфарина ниже расчетной	39 (66,4)
	II.2	эмпирическая доза варфарина совпадает с расчетной	16 (25,6)
	II.3	эмпирическая доза варфарина выше расчетной	4 (8)
III. МНО >3,0 (n=21)	III.1	эмпирическая доза варфарина выше расчетной	10 (45)
	III.2	эмпирическая доза варфарина совпадает с расчетной	5 (20)
	III.3	эмпирическая доза варфарина ниже расчетной	7 (35)
Всего: n=80 пациентов (100%)	II.1+III.1	несоответствие эмпирической и расчетной доз варфарина	49 (61)
	II.2+III.3+	неадекватность фармакогенетического алгоритма	31 (39)
	III.2+III.3		

Формула Anderson JL, et al. [8]:

Начальная доза варфарина (мг/неделя) = 1,64 + \exp [3,984 + CYP2C9*1*1 x (0) + CYP2C9*1*2 x (-0,197) + CYP2C9*1*3 x (-0,360) + CYP2C9*2*3 x (-0,947) + CYP2C9*2*2 x (-0,265) + CYP2C9*3*3 x (-1,892) + VKORC1 (CT) x (-0,304) + VKORC1 (TT) x (-0,569) + VKORC1 (CC) x (0) + возраст x (-0,009) + мужской пол x (0,094) + женский пол x (0) + вес (кг.) x (0,003)],

где: CYP2C9 и VKORC1 равен 1, умноженный на коэффициент соответствующий генотипу; если расчет дозы варфарина выполняют для женщины, необходимо подставить 0, для мужчины — 0,094. Для установления расчетной суточной дозы варфарина полученное значение было разделено на количество дней в неделе.

Статистическую обработку выполняли методами непараметрической статистики с помощью пакета

программы Statistica 6.0. Рассчитывали значение средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (σ).

Результаты

Основную долю пациентов составляли лица, у которых показатели МНО были <2,0 (44,1%) (рисунок 1); у 23,9% пациентов уровень МНО находился в диапазоне 1,0–1,5; у 20,2% — 1,5–2,0. Стабильного уровня МНО в диапазоне 2,0–3,0 достигали 40,2% обследуемых; при этом на гр, демонстрирующие МНО 2,0–2,5 и 2,5–3,0, приходится равные доли пациентов — 20,1%. У 15,7% уровень МНО был >3,0.

Для дальнейшего анализа все пациенты были разделены на три гр. В I гр. вошли 54 (40,3%) пациента, у кого подобранная эмпирически доза варфарина была

адекватной, т.е. обеспечивала терапевтический диапазон гипокоагуляции в пределах 2,0–3,0. II гр. составили 59 (44%) пациентов, которым на подобранной ранее дозировке не удается достичь целевого значения МНО. В III гр. включили 21 (15,7%) пациента, у кого уровень МНО >3,0.

Для пациентов I гр. на основании вышеприведенных формул, использующих, как правило, данные генетического исследования, были рассчитаны суточные дозы варфарина, а также величины отклонения эмпирически подобранной дозы от каждой из расчетных. Оказалось, что отклонение от подобранной дозы является наименьшим при расчете по формуле, предложенной Gadge BF, et al., и составляет $0,14 \pm 0,52$ мг/сут., т.е., пациенты в среднем «недополучают» ежедневно лишь 0,14 мг варфарина, что вряд ли можно признать клинически значимым (таблица 2). При расчете по формуле Anderson JL, et al. «расхождение» было несколько больше и составило $0,62 \pm 0,52$ мг/сут. При этом использование двух этих формул продемонстрировало полное совпадение эмпирической и расчетной дозировки у 35% больных. Наибольшие отклонения наблюдали при использовании алгоритма Takahashi H, et al. — $1,23 \pm 0,78$ мг/сут., при этом расчетная доза совпадала с эмпирической лишь у 18,5% пациентов. По результатам сопоставления эмпирической дозы с рассчитанной по формуле, предложенной Sconce EA, et al., очевидно, что средние отклонения составляют — $1,03 \pm 0,48$ мг/сут., т.е. пациенты получают на 1 мг варфарина «больше, чем необходимо».

В связи с этим в настоящей работе была принята за эталон формула Gadge BF, et al., как обеспечивающая наибольшее совпадение эмпирической и расчетной доз при адекватном терапевтическом уровне гипокоагуляции. Аналогичные результаты были получены другими исследователями при выборе алгоритма подбора начальной дозы варфарина [1, 5, 6].

Во II гр. обследованных был выполнен анализ причин, по которым не удалось достичь адекватного терапевтического уровня гипокоагуляции ($MNO < 2,0$). Установлено, что 39 (66,4%) пациентов не достигают необходимого уровня за счет низкой дозы варфарина относительно рассчитанной по формуле Gadge BF, et al.; 16 (25,6%) пациентов имеют низкие показатели МНО на фоне дозы, совпадающей с расчетной, и 4 (7,8%) пациента — при дозах, превышающих расчетные (таблица 3).

В III гр. пациентов с чрезмерными значениями гипокоагуляции ($MNO > 3,0$), 10 (45%) больных получали варфарин в дозе, превышающей расчетные значения, у 5 (20%) пациентов эмпирическая доза совпадала с расчетной, и 7 (35%) человек имели высокие значения МНО, получая дозу ниже расчетной.

Следовательно, у 49 (61%) из 80 пациента II и III гр. неадекватные показатели гипокоагуляции обусловлены неверно подобранной дозой варфарина. Однако у 20 (25%) больных значения МНО «выпадают» из терапевтического диапазона при полном соответствии эмпирической и расчетной (по Gadge BF) доз. Кроме того, 11 (14%) пациентов, составляющих подгруппы II.3 и III.3 (таблица 3), не достигают терапевтического диапазона при превышении расчетной дозы или «перешагивают» его, используя дозировку ниже расчетной. Таким образом, справедливо предполагать, что фармакогенетический подход в соответствии с алгоритмами, примененными в настоящем исследовании, окажется неэффективным

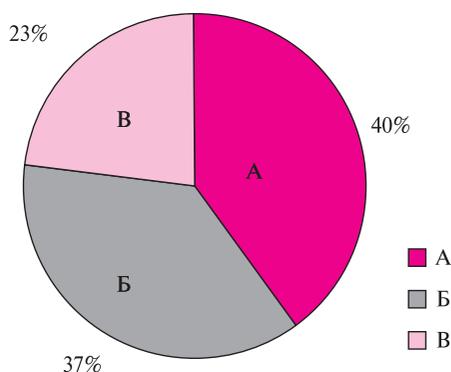


Рис. 2 Эффективность терапии варфарином в зависимости от соотношения эмпирической и расчетной доз. А — терапевтический диапазон МНО (2,0-3,0) при совпадении эмпирической и расчетной доз. Б — $MNO < 2$ при несоответствии эмпирической и расчетной доз. В — $2 < MNO < 3$ при неадекватности избранного фармакогенетического алгоритма.

у 39% больных с неадекватными показателями гипокоагуляции. При расчете на выборку в целом доля таких пациентов составила 23%, что согласуется с данными других авторов [6, 8].

Обсуждение

В настоящее время большинство стандартов рекомендуют для реципиентов биопротезов поддержание МНО в пределах 2,0–3,0 в течение 3 мес. после операции с последующей отменой АКТ при отсутствии ФП и тяжелой декомпенсации кровообращения. В противном случае АКТ должна быть продолжена. Для носителей современных дисковых и двустворчатых моделей механических протезов рекомендовано поддержание МНО на уровне 2,0–3,0, если клапан находится в аортальной позиции, и 2,5–3,5 — если это митральный протез [3, 7, 11]. Однако дискуссии об оптимальном уровне МНО продолжаются, и многие авторы, базируясь на собственном опыте, высказывают точку зрения, не совпадающую с официальными рекомендациями [9].

В свою очередь, в настоящей работе за адекватный уровень МНО принимали значения от 2,0 до 3,0. С одной стороны, это обусловлено большей однородностью наблюдаемой гр. для целей анализа, с другой — тем, что подавляющее большинство обследованных пациентов считают уровень МНО 2,0–3,0 целевым.

При этом в терапевтический диапазон попадают лишь 40% обследованных (рисунок 2), что заставляет сделать вывод о крайне низкой эффективности АКТ у этих пациентов. Следует особо подчеркнуть, что у 37% больных наблюдаемой гр неадекватный уровень МНО обусловлен неадекватным дозированием препарата, что очевидно при сопоставлении эмпирических и расчетных доз (гр. II.1 и III.1, таблица 3). В этой гр. может быть выполнена корректировка дозирования варфарина с учетом данных генетического тестирования.

Какой алгоритм тестирования следует предпочесть? В отечественной литературе принято считать оптимальным формулу Gadge BF, et al., хотя нужно признать, что исследования в данной области немногочисленны [1, 4–6]. В настоящей работе эта формула также продемонстрировала наименьшее среднее отклонение от адекватных эмпирических дозировок и наибольший процент полных совпадений в «благополучной» I гр. Необходимо

отметить, однако, что к настоящему времени Gadge BF, et al. модифицировали разработанный ими алгоритм, введя в него дополнительные генетические показатели. В модифицированном виде он доступен на электронном ресурсе www.warfarindosing.org.

По-видимому, для использования в отечественных клиниках в качестве первоначального этапа при подборе и/или корректировке дозы варфарина допустимо использование немодифицированной формулы, требующей всего лишь трех генетических показателей. Однако при этом следует иметь в виду, что не менее чем у 20% пациентов данный алгоритм дозирования может оказаться неэффективным. В настоящей работе таких больных было 23%; зарубежные авторы, использовавшие аналогичный алгоритм, приводят цифры 22–30% [6, 8].

Генотипирование двух полиморфизмов гена CYP2C9: CYP2C9*2 (C430T) / (rs1799853), CYP2C9*3 (A1075C) / (rs1057910) и гена субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К VKORC1 (G-1639A) / (rs9923231) целесообразно выполнять пациентам перед операцией, с фармакогенетическим подбором дозы варфарина в послеоперационном периоде. Доказано, что при этом процесс подбора ускоряется и становится более эффективным [1–4, 8, 10, 12, 13]. В этом случае пациенты, «выпадающие» из терапевтического диапазона

гипокоагуляции на фармакогенетически подобранной дозе, могут быть подвергнуты дополнительному генетическому тестированию еще на стационарном или реабилитационном этапе долечивания, а также при контрольном обследовании в любые сроки послеоперационного наблюдения. Разработка дополнительных алгоритмов генетического тестирования — задача отдельного исследования, однако можно с уверенностью утверждать, что минимальным мероприятием может быть изучение полиморфных вариантов CYP2C9*5, CYP2C9*6, а также вариантов генов GGCX/ (rs11676382) и CYP4F2/ (rs2108622), используемых в европейской электронной системе www.warfarindosing.org.

Выводы

Для подбора и/или корректировки дозы варфарина у больных с протезами клапанов сердца целесообразно внедрять в повседневную клиническую практику фармакогенетический подход с использованием алгоритма, предложенного Gadge BF, et al. [10].

Для снижения частоты «выпадения» пациентов из терапевтического диапазона гипокоагуляции при фармакогенетическом подборе дозы необходимо разрабатывать дополнительные генетические алгоритмы расчета дозирования варфарина.

Литература

- Antonov IM. Efficacy and safety of indirect anticoagulant warfarin when dosing, based on the results of pharmacogenetic testing. PhD Thesis. Candidate. Moscow 2009; 22 p. Russian (Антонов И. М. Эффективность и безопасность применения непрямого антикоагулянта варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2009; 22 с).
- Kozlova TV. Monitoring of treatment with oral anticoagulants. Pharmatec 2003; 3: 87–92. Russian (Козлова Т. В. Контроль за лечением оральными антикоагулянтами. Фарматека 2003; 3: 87–92).
- Kropacheva ES, Panchenko EP. Anticoagulants of indirect action in a therapeutic clinic overview. Russian Medical Journal: an independent publication for doctors in 2009; 17 (8): 507–13. Russian (Кропачева Е. С., Панченко Е. П.. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической клинике: Обзор. Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей 2009; 17 (8): 507–13).
- Sychev DA, Kropacheva ES, Ignat'ev IV, et al. Pharmacogenetics indirect anticoagulants: the importance of genotype in enhancing the effectiveness and safety of treatment. Cardiology 2006; 7: 72–8. Russian (Сычев Д. А., Кропачева Е. С., Игнат'ев И. В. и др. Фармакогенетика непрямым антикоагулянтов: значение генотипа в повышении эффективности и безопасности терапии. Кардиология 2006; 7: 72–8).
- Sychev DA, Antonov IM, Zagrebina SV, et al. Warfarin dosing algorithms, based on the results of pharmacogenetic testing: a real opportunity to optimize pharmacotherapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; 2: 59–66. Russian (Сычев Д. А., Антонов И. М., Загребина С. В. и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; 2: 59–66).
- Sychev DA, Antonov IM, Kropacheva ES, et al. Which of warfarin dosing algorithms based on the results of pharmacogenetic testing, suitable Russian patients? Cardiology 2010, 4: 35–7. Russian (Сычев Д. А., Антонов И. М., Кропачева Е. С. и др. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходит российским пациентам? Кардиология 2010; 4: 35–7).
- ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). JACC 2006; 48 (3): 148 p.
- Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. Circulation 2007; 116: 2563–70.
- Bayliss A, Faber P, Dunning J, Ronald A. What is the optimal level of anticoagulation in adult patients receiving warfarin following the implantation of a mechanical prosthetic mitral valve? Interact Cardio Vasc Thorac Surg 2007; 6: 390–6.
- Gage BF, Eby CS. Pharmacogenetics and Anticoagulant Therapy. J Thromb Thrombolysis 2003; 16 (1–2): 73–8.
- Guidelines on the management of valvular heart disease. The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. European Heart J 2007; 2: 230–68.
- Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood 2005; 106: 2329–33.
- Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. Pharmacogenet Genomics 2006; 16 (2): 101–10.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий

Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И., Живилова Л. А., Женатов А. Б.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Омск, Россия

Цель. Оценить вклад недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в изменение жесткости артерий и функции эндотелия, определить ее роль как независимого предиктора структурно-функциональных изменений артерий.

Материал и методы. В исследование были включены 147 мужчин и женщин с НДСТ в возрасте 18–50 лет и 85 практически здоровых добровольцев контрольной группы (ГК), сравнимых по возрасту и полу. Проводился скрининг сердечно-сосудистых факторов риска (ФР), оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР), скорости распространения пульсовой волны в базальных условиях (СПВбаз) и после сублингвального нитроглицерина (СПВнг) и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при помощи фотоплетизмографии.

Результаты. В сравнении с ГК лица с НДСТ характеризовались более низкими значениями индекса массы тела ($p < 0,001$), окружности талии (ОТ) ($p < 0,001$), бедер (ОБ) ($p < 0,001$), отношения ОТ/ОБ ($p < 0,005$), систолического артериального давления ($p < 0,05$), общего холестерина ($p < 0,001$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($p < 0,005$), индекса атерогенности ($p < 0,05$), триглицеридов ($p < 0,005$); дисбалансом вегетативной нервной системы в сто-

рону симпатикотонии; увеличением СПВбаз ($p < 0,001$), СПВнг ($p < 0,05$) и ЭЗВД ($p < 0,001$). По данным пошагового многофакторного анализа в объединенной группе обследованных НДСТ определялась в качестве значимого независимого предиктора СПВбаз ($p < 0,001$), СПВнг ($p < 0,005$) и ЭЗВД ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ для мужчин и женщин, соответственно).

Заключение. У лиц с НДСТ выявляются повышение показателей жесткости артерий и увеличение опосредованных эндотелием вазомоторных реакций в сравнении с ГК. Независимо от выраженности сердечно-сосудистых ФР и нарушений вегетативной регуляции НДСТ является значимым предиктором структурно-функциональных изменений артерий, что может иметь значение для прогноза у этих пациентов и должно учитываться в исследованиях с оценкой сосудистых показателей.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, жесткость артерий, вазомоторная функция эндотелия, независимый предиктор.

Поступила 03/03–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 29-34

Non-specific congenital connective tissue disorders as an independent predictor of structural and functional arterial changes

Semenkin A. A., Drokina O. V., Nechaeva G. I., Zhivilova L. A., Zhenatov A. B.
Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia

Aim. To assess the impact of non-specific congenital connective tissue disorders (CCTD) on the changes in arterial stiffness and endothelial function; to study the role of CCTD as an independent predictor of structural and functional arterial changes.

Material and methods. The study included 147 18–50-year-old men and women with CCTD and 85 healthy volunteers, comparable by age and gender (controls). All participants underwent a screening assessment of cardiovascular risk factors (RFs) and the assessment of heart rate variability (HRV), pulse wave velocity (PWV) at baseline (PWVbas) and after sublingual administration of nitroglycerin (PWVntg), and endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), assessed by photoplethysmography.

Results. Compared to the control group, CCTD patients had lower values of body mass index ($p < 0,001$), waist circumference, WC ($p < 0,001$), hip circumference, HC ($p < 0,001$), WC/HC ratio ($p < 0,005$), systolic blood pressure ($p < 0,05$), total cholesterol ($p < 0,001$), low-density lipoprotein cholesterol ($p < 0,005$), atherogenicity index ($p < 0,05$),

and triglycerides ($p < 0,005$). Moreover, CCTD patients were characterised by sympathetic activation, increased PWVbas ($p < 0,001$), PWVntg ($p < 0,05$), and EDVD ($p < 0,001$). According to the results of stepwise multivariate analyses of the whole sample data, CCTD was a significant independent predictor of PWVbas ($p < 0,001$), PWVntg ($p < 0,005$), and EDVD ($p < 0,005$ and $< 0,05$ in men and women, respectively).

Conclusion. Patients with CCTD demonstrated increased arterial stiffness and endothelium-dependent vasodilatation, compared to healthy controls. Independently from cardiovascular RFs and autonomic dysregulation, CCTD is a significant predictor of structural and functional arterial changes and can also have a prognostic value. These findings should be taken into account in the studies which assess vascular parameters.

Key words: congenital connective tissue disorders, arterial stiffness, endothelial vasomotor function, independent predictor.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 29-34

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (913) 975-67-15

e-mail: amans@bk.ru

[Семенкин А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Дрокина О. В.* — ассистент кафедры, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, зав.кафедрой, Живилова Л. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Женатов А. Б. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней].

В настоящее время хорошо изучена связь классических сердечно-сосудистых (СС) факторов риска (ФР) и маркеров субклинических изменений артерий — жесткость артерий и функция эндотелия [1], но по-прежнему остается мало освещенным вопрос о генетическом вкладе в нарушения структуры и функции сосудистой стенки.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является генетически детерминированным состоянием, характеризующимся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани. В отличие от редко встречающихся моногенных нарушений соединительной ткани, таких как синдром Марфана, Эйлерса-Данло, Уильямса и др., неспецифические нарушения соединительной ткани, объединяемые в группу (гр) недифференцированных дисплазий (НДСТ) широко распространены в популяции [2].

Потенциально, структурные изменения компонентов соединительной ткани, имеющие место при ДСТ, могут приводить к нарушению эластических свойств сосудов и функции эндотелия. Показатели субклинических поражений сосудов являются доказанными предикторами развития СС осложнений [3, 4], что делает очевидным актуальность их изучения у лиц с ДСТ. В литературе имеются единичные работы, в которых оценивались маркеры изменений артерий при отдельных моногенных синдромах ДСТ [5], тогда как подобные исследования у лиц с НДСТ фактически отсутствуют.

В связи с этим целью представленного исследования было оценить вклад НДСТ в изменение жесткости артерий и функции эндотелия и определить ее роль как независимого предиктора структурно-функциональных изменений артерий.

Материал и методы

В исследование были включены 147 лиц с НДСТ: 75 мужчин и 72 женщины в возрасте 18–50 лет. Контрольную группу (ГК) составили 85 практически здоровых добровольцев, сравнимых по возрасту и полу. Критериями исключения были: наличие комплекса фенотипических признаков, характерных для моногенных синдромов ДСТ, острых или обострений хронических заболеваний внутренних органов; врожденных или приобретенных пороков сердца; деформаций скелета, возникших в результате травмы; противопоказаний к применению нитроглицерина и сальбутамола. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом. Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования включал: оценку внешних и внутренних признаков ДСТ, антропометрию: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер (ОТ и ОБ) и их отношение (ОТ/ОБ), измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение липидного спектра — общий холестерин (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), индекс атерогенности (ИА) — отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП, и глюко-

зы крови, курения, оценку вегетативного статуса, жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия.

НДСТ диагностировали на основании наличия внешних и внутренних признаков дисплазии при отсутствии набора критериев для моногенных синдромов в соответствии с рекомендациями РКО [6].

Биохимические исследования выполнялись на базе ЦНИЛ ОмГМА по стандартизированным методам.

Оценка вегетативного статуса проводилась на основе определения variability сердечного ритма (BCP) программой прибора «ВНС Микро» («Нейрософт», Россия, г. Иваново). В расчеты включались показатели фоновой записи электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 5 мин: стандартное отклонение суммы квадратов разниц между прилежащими RR интервалами за 24 ч (RMSSD), процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 см (pNN50), мощность спектра высокочастотных (быстрых, дыхательных) волн (HF) — показатели активности парасимпатического звена регуляции; мощность спектра низкочастотных (вазомоторных) волн (LF) — показатель активности симпатического звена регуляции; LF/HF — индекс вагосимпатического взаимодействия; индекс напряжения — расчетный показатель, чувствительный к усилению тонууса симпатической нервной системы (CHC) [7].

Сосудистые исследования проводились с использованием фотоплетизмографа PulseTrace (MicroMedical, Англия). По характеристикам периферической пульсовой кривой определяли индекс резистентности, рассчитываемый как процентное отношение амплитуд прямой и отраженной пульсовых волн (ПВ), и индекс жесткости — скорость распространения ПВ (СПВ), рассчитываемый как отношение роста ко времени между пиками прямой и отраженной ПВ. Оценивали базальную СПВ (СПВ_{баз}), определяемую как среднее значение индекса жесткости 3 пульсовых кривых, записанных в покое, и СПВ после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина (СПВ_{нг}), рассчитываемую как среднее значение индекса жесткости 4 пульсовых кривых, зарегистрированных через 2, 3, 4 и 5 мин после рассасывания препарата [8]. Вазомоторную функцию эндотелия — эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли как процентное изменение индекса резистентности после ингаляции 400 мкг эндотелий-зависимого вазодилататора — сальбутамола по отношению к базальному индексу резистентности [9].

Обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS 13.00. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При нормальном распределении показателей сравнение гр проводили при помощи t-теста Стьюдента, в противоположном случае — непараметрического критерия Манна-Уитни. Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r). Для выявления независимых предикторов изменений жесткости артерий и функции эндотелия использовался метод пошагового множественного регрессионного анализа с включением в качестве независимых переменных показателей, для которых определялись значимые корреляции с исследуемыми параметрами. Во всех процедурах анализа статистически значимым считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Средние данные по возрасту, полу, антропометрическим, метаболическим и гемодинамическим

Таблица 1

Характеристика обследованных по полу, возрасту, антропометрическим показателям, сердечно-сосудистым ФР и показателям ВСР (M±SD)

Показатель	НДСТ (n=147)	Контроль (n=85)	p
Мужчины, n (%)	75 (51,0)	45 (52,9)	0,78*
Возраст, годы	27,1±8,9	27,9±10,7	0,79
ИМТ, кг/м ²	20,2±3,4	23,8±3,7	<0,001
ОТ, см	73,8±9,6	81,5±11,0	<0,001
ОБ, см	91,5±7,5	97,5±7,1	<0,001
ОТ/ОБ	0,81±0,06	0,83±0,07	<0,005
САД, мм рт.ст.	110,1±11,7	113,2±11,4	<0,05
ДАД, мм рт.ст.	70,7±8,6	72,6±10,5	0,14
СрАД, мм рт.ст.	83,8±9,0	86,2±10,0	0,07
ЧСС, уд./мин	70,6±11,0	65,7±8,6	<0,005
ОХС, ммоль/л	4,5±1,0	5,1±1,2	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6±0,9	3,1±1,1	<0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,5±0,4	1,5±0,4	0,37
ИА	1,9±0,8	2,2±1,0	<0,05
ТГ, ммоль/л	0,8±0,4	1,0±0,5	<0,005
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,6	5,0±0,7	0,62
Курение, n (%)	17 (11,6)	10 (11,8)	0,96
RMSSD, мс	60,9±55,8	76,8±56,6	<0,005
pNN50, %	25,7±22,7	37,6±20,8	<0,001
LF, мс ²	1223±1006	1096±654	<0,05
HF, мс ²	1165±812	1432±926	<0,05
LF/HF	1,05±1,19	0,77±0,70	<0,05
Индекс напряжения	104±115	62±54	<0,05

Примечание, здесь и далее: * — значение p для сравнения распределений по полу у лиц с наличием и без НДСТ; ИМТ — индекс массы тела; RMSSD, pNN50%, HF — показатели активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; LF — показатель активности симпатической нервной системы; LF/HF — отношение низкочастотного и высокочастотного спектров ритмограммы.

Таблица 2

Сосудистые показатели в обследованных группах (M±SD)

Показатель	НДСТ (n=147)	Контроль (n=85)	p
СПВбаз, м/с	6,74±1,09	6,24±0,79	<0,001
СПВнг, м/с	5,27±0,71	5,02±0,67	<0,05
ЭЗВД, %	31,7±15,5	20,8±15,9	<0,001

показателям, результатам исследования ВСР у лиц с наличием и отсутствием НДСТ представлены в таблице 1. Гр были сравнимы по полу и возрасту, уровням диастолического и среднего АД (ДАД и срАД), ХС ЛВП, глюкозы крови, количеству курящих. У лиц с НДСТ были определены достоверно более низкие значения ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, систолического АД (САД), ОХС, ХС ЛНП, ИА и триглицеридов (ТГ). Исследование ВСР свидетельствовало о дисбалансе вегетативной нервной системы (ВНС) в сторону снижения парасимпатических и повышения симпатических влияний у лиц с НДСТ в сравнении с ГК, что проявилось достоверно более низкими значениями RMSSD, pNN50, HF и повышенными LF, индекса напряжения и соотношения LF/HF. Косвенным подтверждением данных ВСР были достоверно более высокие значения ЧСС в гр НДСТ.

Данные по сосудистым показателям в гр приведены в таблице 2. Значения СПВбаз и СПВнг

у пациентов с НДСТ были значимо выше в сравнении с ГК. ЭЗВД в этой гр также была существенно повышена. В целом по всем обследованным (n=232) значения СПВбаз и СПВнг не имели значимых гендерных различий — 6,61±0,91 м/с vs 6,75±1,1 м/с (p=0,09) и 5,12±0,74 м/с vs 5,15±0,65 (p=0,71) для СПВбаз и СПВнг у мужчин и женщин, соответственно. Показатели функции эндотелия были значимо выше у женщин в сравнении с мужчинами как в целом по всем обследованным — 31,9±16,1% vs 23,7±15,8% (p<0,001), соответственно, так и у лиц с НДСТ (p<0,05) и в ГК (p<0,005).

Корреляционный и множественный регрессионный анализ проводились в объединенной выборке обследованных лиц с НДСТ и ГК. Учитывая наличие гендерных различий по функции эндотелия, анализ в отношении данного показателя проводился отдельно в подгруппах мужчин и женщин.

Таблица 3

Независимые предикторы жесткости артерий

Зависимая переменная	Предикторы	Коэффициенты регрессии	p
СПВбаз	(Константа)	4,26	<0,001
	Возраст	0,033	<0,001
	ДАД	0,013	<0,05
	НДСТ	0,43	<0,001
	LF	0,0002	<0,001
	pNN50	-0,010	<0,005
	Индекс напряжения	0,002	<0,01
СПВнг	(Константа)	3,41	<0,001
	Возраст	0,031	<0,001
	ДАД	0,016	<0,001
	ЭЗВД	-0,010	<0,001
	НДСТ	0,273	<0,005
	pNN50	-0,007	<0,001
	LF	0,00004	<0,05

Таблица 4

Независимые предикторы вазомоторной функции эндотелия у мужчин и женщин

Зависимая переменная	Предикторы	Коэффициенты регрессии	p
ЭЗВД Мужчины	(Константа)	99,9	<0,001
	НДСТ	8,03	<0,005
	ОТ/ОБ	-53,8	<0,05
	САД	-0,26	<0,05
	ИА	-3,47	<0,05
ЭЗВД Женщины	(Константа)	40,9	<0,001
	Возраст	-0,504	<0,005
	НДСТ	7,65	<0,05

По данным корреляционного анализа выявлены слабые, но статистически значимые корреляции СПВбаз с уровнем САД ($r=0,23$, $p<0,005$), ОХС ($r=0,22$, $p<0,005$), ХС ЛНП ($r=0,23$, $p<0,005$), ИА ($r=0,21$, $p<0,001$), ТГ ($r=0,22$, $p<0,005$), RMSSD ($r=-0,18$, $p<0,001$) и умеренной силы с возрастом ($r=0,45$, $p<0,001$), уровнями ДАД ($r=0,36$, $p<0,001$) и срАД ($r=0,33$, $p<0,001$), pNN50 ($r=-0,38$, $p<0,001$), LF ($r=0,38$, $p<0,001$) и индексом напряжения ($r=0,32$, $p<0,001$).

Также как и для базальной жесткости артерий, возраст, уровни АД, липидов и показатели ВСР имели статистически значимую корреляционную связь с СПВнг: $r=0,56$ ($p<0,001$); $r=0,32$ ($p<0,001$); $r=0,42$ ($p<0,001$); $r=0,41$ ($p<0,001$); $r=0,19$ ($p<0,01$); $r=0,22$ ($p<0,005$); $r=0,30$ ($p<0,001$); $r=0,21$ ($p<0,005$); $r=-0,26$ ($p<0,001$); $r=-0,38$ ($p<0,001$); $r=0,15$ ($p<0,05$); $r=-0,18$ ($p<0,05$) и $r=0,29$ ($p<0,001$) для СПВнг и возраста, САД, ДАД, срАД, ОХС, ХС ЛНП, ИА, ТГ, RMSSD, pNN50, LF, HF и индекса напряжения, соответственно. Кроме того была выявлена прямая взаимосвязь СПВнг с показателями абдоминального ожирения (АО) — ОТ и ОТ/ОБ: $r=0,18$ ($p<0,01$) и $r=0,22$ ($p<0,005$), соответственно, и обратная — с ЭЗВД: $r=-0,30$ ($p<0,001$). Обращала внимание более сильная связь этого показателя жесткости

с традиционными предикторами, такими как возраст и уровни АД.

Результаты пошагового регрессионного анализа в отношении зависимых переменных СПВбаз и СПВнг приведены в таблице 3.

Независимыми предикторами СПВбаз были определены: возраст, уровень ДАД, НДСТ и показатели вегетативного статуса, такие как LF, pNN50 и индекс напряжения. Связь с параметрами, характеризующими симпатический отдел регуляции ВНС — LF, индекс напряжения, была положительной, тогда как степень парасимпатической активности, определяемая по индексу pNN50, имела обратную связь с СПВбаз. В совокупности данные показатели объясняли 50% вариабельности СПВбаз ($R=0,71$, $R^2=0,50$; $p<0,001$). При оценке вклада вегетативной дисфункции в формирование жесткости артерий в базальных условиях, т.е. включение в регрессионную модель только показателей ВСР (LF, pNN50, индекс напряжения), было выявлено, что дисбаланс отделов ВНС играет основную роль для этого параметра. Регрессионная модель, построенная на указанных переменных, объясняла большую часть вариабельности общей модели — $R=0,63$, $R^2=0,39$ ($p<0,001$) vs $R=0,71$, $R^2=0,50$ ($p<0,001$), соответственно.

В качестве независимых предикторов СПВнг были определены возраст, уровень ДАД, ЭЗВД, НДСТ, рNN50 и LF. В данной модели направленность связи с параметрами ВСР была такой же, как и для базальных значений жесткости. Показатель активности СНС был наименее значимой переменной в модели. Математическая модель, построенная на независимых предикторах, объясняла ~ 50% вариабельности СПВнг ($R=0,68$, $R^2=0,46$, $p<0,001$). В отличие от СПВбаз традиционные факторы, такие как возраст и уровень АД были наиболее значимыми переменными, определяющими СПВнг. Регрессионная модель, построенная только на этих показателях, объясняла 38% вариабельности СПВнг vs 46% для общей модели ($R=0,62$, $R^2=0,38$, $p<0,001$).

При корреляционном анализе у мужчин были выявлены значимые негативные ассоциации ЭЗВД с возрастом ($r=-0,25$, $p<0,01$), ИМТ ($r=-0,40$, $p<0,001$), ОТ ($r=-0,37$, $p<0,001$), ОБ ($r=-0,27$, $p<0,005$), отношением ОТ/ОБ ($r=-0,50$, $p<0,001$), САД ($r=-0,35$, $p<0,001$), ДАД ($r=-0,26$, $p<0,005$), срАД ($r=-0,32$, $p<0,001$), ОХС ($r=-0,20$, $p<0,05$), ХС ЛНП ($r=-0,21$, $p<0,05$), ИА ($r=-0,44$, $p<0,001$) и СПВнг ($r=-0,29$, $p<0,005$). У женщин значимые корреляции с ЭЗВД определены только для возраста ($r=-0,30$, $p<0,005$), ИМТ ($r=-0,26$, $p<0,005$), ОТ ($r=-0,24$, $p<0,005$) и ОБ ($r=-0,22$, $p<0,005$).

Результаты пошагового регрессионного анализа в отношении зависимой переменной ЭЗВД у мужчин и женщин представлены в таблице 4.

В качестве независимых предикторов ЭЗВД у мужчин были определены НДСТ, ИА, уровень САД и ОТ/ОБ. Связь с НДСТ была прямой и обратной с остальными параметрами. В целом многофакторная модель объясняла 37% вариабельности ЭЗВД ($R=0,61$, $R^2=0,37$, $p<0,001$).

У женщин в качестве независимых предикторов ЭЗВД определены возраст и НДСТ. Так же как и у мужчин связь с НДСТ была положительной. В совокупности данные показатели объясняли лишь небольшую долю дисперсии ЭЗВД ~15%, тем не менее, модель была статистически значимой ($R=0,38$, $R^2=0,14$, $p<0,001$). В соответствии с коэффициентами регрессионных моделей, как у мужчин, так и у женщин наличие НДСТ увеличивало степень дилатации артерий в ответ на сальбутамол на 8%.

Обсуждение

В исследовании дана оценка жесткости артерий и функции эндотелия при НДСТ в сравнении с ГК.

Для изучения сосудистых показателей использован метод фотоплетизмографии. Известно, что эластические свойства артерий *in vivo* зависят от структурных элементов сосудистой стенки, в частности, от соотношения коллагена и эластина, и функционального компонента, определяемого уровнем растягивающего давления и тонусом гладкомышечных

клеток (ГМК) [10]. В связи с этим, были использованы два способа определения жесткости — в базальных условиях и после приема периферического вазодилатора нитроглицерина. Ранее показано, что применение нитроглицерина повышает эффективность фотоплетизмографии по определению структурного компонента жесткости артерий за счет нивелирования функционального [8].

Принимая во внимание известные данные о влиянии сердечно-сосудистых ФР и вегетативной дисфункции на субклинические маркеры повреждения артерий [1, 11], изучение этих показателей также включалось в комплекс обследования пациентов.

Полученные данные доказали, что лица с НДСТ отличаются от здорового контроля по изучавшимся сосудистым показателям. Для них характерны повышение СПВбаз, СПВнг и более выраженная реакция артерий на эндотелиальный вазодилатор.

Помимо сосудистых изменений лица с НДСТ имели и другие отличия: низкие значения отдельных сердечно-сосудистых ФР и дисбаланс отделов ВНС в сторону симпатикотонии.

С одной стороны, низкий уровень классических ФР потенциально должен соответствовать более низким значениям жесткости артерий. Многофакторные модели не противоречили этому положению: как СПВбаз, так и СПВнг имели прямую связь с возрастом и уровнем АД. Выявленное парадоксальное повышение жесткости артерий у лиц с НДСТ может быть отчасти объяснено наличием дисбаланса ВНС, ведущего к повышению тонического компонента жесткости. Данное предположение также подтверждалось результатами многофакторного анализа, в процессе которого установлена прямая связь СПВбаз с активностью симпатического отдела ВНС и обратная — с активностью парасимпатического. С другой стороны, повышенные значения жесткости артерий после нитроглицерина у лиц с НДСТ, которые в многофакторной модели слабо зависели от вегетативных влияний, свидетельствовали о наличии дополнительных факторов, изменяющих эластические свойства артерий. И действительно, при пошаговом регрессионном анализе НДСТ была определена в качестве независимого предиктора жесткости артерий, как в базальных условиях, так и после нитроглицерина (таблица 3). В более ранних работах, приводилось описание морфологии артерий при НДСТ при секционном исследовании, демонстрирующее изменения эластических структур и основного вещества соединительной ткани в средней и наружной оболочках артерий эластического и мышечного типов [12], что, по-видимому, и является тем дополнительным фактором, объясняющим изменения эластичности артерий в настоящем исследовании.

Высокие значения ЭЗВД при НДСТ в настоящем исследовании не могли быть полностью объяснены более низким сердечно-сосудистым риском

в сравнении с ГК. Несмотря на статистически значимую негативную связь ЭЗВД с АО, уровнем САД и ИА у мужчин и возрастом у женщин, НДСТ оставалась независимым предиктором функции эндотелия в многофакторных моделях. Наличие только одного фактора НДСТ увеличивало ЭЗВД на ~ 8% как у мужчин, так и у женщин.

В литературе отсутствуют данные, объясняющие патогенез повышения ЭЗВД при ДСТ. Имеются работы, демонстрирующие связь эндотелиальных механизмов с жесткостью артерий [13] и повышение рецепторно-зависимых эндотелиальных реакций при состояниях, сопровождающихся повышением ригидности сосудистой стенки, как, например, на начальных этапах синдрома инсулинорезистентности [14]. Известно, что высокое напряжение сдвига при ускорении кровотока, является стимулом для выработки оксида азота (NO) эндотелием [15], что может иметь место при повышении сосудистой жесткости. С этой точки зрения повышение ЭЗВД можно рассматривать как механизм, компенсирующий снижение эластичности артерий при НДСТ. Косвенным подтверждением этому было наличие значимой обратной связи между ЭЗВД и СПВнг в многофакторной модели. Другим объяснением могут являться данные о преобладании симпатикотонии у лиц с НДСТ, т.к. катехоламины являются эндотелий-зависимыми стимуляторами выработки NO [9], а гиперкинетический тип кровообращения, как упоминалось выше, приводит к увеличению напряжения сдвига на эндотелии. Однако

в исследовании не было выявлено связи ЭЗВД ни с одним из показателей ВСР.

Заключение

Таким образом, по результатам выполненного исследования можно сделать следующие выводы:

- лица с НДСТ в возрасте 18–50 лет характеризуются низкими значениями сердечно-сосудистых ФР и дисбалансом отделов ВНС в сторону симпатикотонии;
- при НДСТ выявляется значимое повышение жесткости артерий и увеличение эндотелий-зависимых вазомоторных реакций;
- базальные значения жесткости артерий во многом обусловлены балансом между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС, тогда как жесткость артерий после нитроглицерина определяется преимущественно традиционными факторами — возрастом и уровнем АД;
- независимо от наличия сердечно-сосудистых ФР и дисфункции ВНС НДСТ является значимым предиктором жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия, что необходимо учитывать при оценке субклинических структурно-функциональных изменений артерий.

Полученные данные обосновывают важность дальнейшего изучения механизмов ранних структурно-функциональных изменений артерий при ДСТ для выявления оптимальных способов терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с данной патологией.

Литература

1. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, et al. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation*. 2004; 29 (109): IV31–46.
2. Nechaeva GI, Viktorova IA, Druk IV. Connective tissue dysplasia: prevalence, phenotypic features, association with other diseases. *Doctor* 2006; 1: 19–23. Russian (Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями. *Врач* 2006; 1: 19–23.)
3. Mattace-Raso FU, Vander-Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113 (5): 657–63.
4. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial Function: A Critical Determinant in Atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109: 27–33.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45 (6): 1050–5.
6. Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations. Moscow 2012; 49 p. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Москва 2012; 49 с).
7. Yabluchansky NI, Martinenko AV. Heart rate variability in aid of the practitioner. Kharkov: KNU 2010; 131p. Russian (Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Харьков: КНУ 2010; 131 с).
8. Semenkin AA, Novikov AI, Protskii IA, et al. Detection of structural changes of large arteries by characteristics of peripheral pulse wave: comparison with high resolution ultrasonic investigation. *Therapeutic archives* 2007; 79 (9): 54–9. Russian (Семенкин А.А., Новиков А.И., Протский И.А. и др. Метод определения структурных сосудистых изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения. *Тер архив* 2007; 79 (9): 54–9).
9. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, et al. Clinical Evaluation of a Noninvasive, Widely Applicable Method for Assessing Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 147–52.
10. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932–43
11. Swierblewska E, Hering D, Kara T, et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertension* 2010; 28 (5): 979–84.
12. Semyonkin AA, Drokina OV, Konev VP, et al. Structural-functional changes of arteries in young patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *The Siberian medical journal* 2011; 26 (3): 66–71. Russian (Семенкин А.А., Дрокина О.В., Конев В.П. и др. Структурно-функциональные изменения артерий у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 26 (3): 66–71).
13. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004; 44 (2): 112–6.
14. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Johnstone MT, et al. Arterial stiffness and haemodynamic response to vasoactive medication in subjects with insulin-resistance syndrome. *Clin Sci* 2008; 114 (2): 139–47.
15. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (5): 677–85.

Динамика распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области

Смирнова Е. А.

ГУЗ Областной клинический кардиологический диспансер. Рязань, Россия

Цель. Изучить динамику распространенности факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди мужчин и женщин в репрезентативной выборке населения Рязанской области.

Материал и методы. В рамках эпидемиологического исследования ЭПОХА выполнено одномоментное, стандартизованное, скрининговое обследование репрезентативной выборки в Рязанской области (n=2098). Все респонденты опрошены по стандартному вопроснику, у всех измеряли антропометрические показатели и артериальное давление (АД). Через 5 лет по аналогичной программе проведено повторное обследование 1760 человек. Отклик на исследование составил 83,8%.

Результаты. За 5-летний период распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди жителей города увеличилась с 34,8% до 39,1% (p<0,05), в целом распространенность АГ в обследованной популяции не изменилась — 39,3% vs 36,6% в предыдущем обследовании. Распространенность сахарного диабета (СД) осталась на прежнем уровне — 4,5% vs 3,4% в исследовании первого среза. Распространенность курения увеличилась среди жительниц

города с 6,0% до 9,2% (p<0,05), среди мужчин осталась на прежнем уровне — 49,6% по сравнению с 51,8% в 2002 г. Доля лиц, избыточно употребляющих алкоголь, снизилась с 7,7% до 5,6% (p<0,01), злоупотребляющих поваренной солью не изменилась. Распространенность ожирения среди женщин увеличилась с 23,6% до 28,3% (p<0,001), среди мужчин изменилась незначительно — 14,0% vs 11,7% в 2002г (p=0,68). Увеличилась информированность населения о наличии отягощенной наследственности с 46,7% до 59,8% (p<0,001).

Заключение. В репрезентативной выборке в Рязанской области на протяжении 5 лет сохраняется высокая распространенность ФР, определяющих развитие и прогрессирование ССЗ.

Ключевые слова: эпидемиология, факторы риска, динамика распространенности.

Поступила 13/03–2013

Принята к публикации 23/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 35-39

Dynamics of cardiovascular risk factor prevalence in Rязан Region

Smirnova E. A.

Regional Clinical Cardiology Dispanser. Ryazan, Russia

Aim. To investigate the dynamics of the prevalence of cardiovascular disease (CVD) risk factors (RFs) in men and women from a representative sample of the Rязан Region general population.

Material and methods. As a part of the epidemiological study EPOCH, a cross-sectional standardised screening of a representative sample of the Rязан Region general population (n=2098) was performed. All respondents underwent a standardised questionnaire survey, anthropometry, and blood pressure (BP) measurement. The examination was repeated 5 years later, in 1760 participants (response rate 83,8%).

Results. Over 5 years, the prevalence of arterial hypertension (AH) in the urban population increased from 34,8% to 39,1% (p<0,05). In the whole sample, AH prevalence remained stable (39,3% and 36,6% at the second and first screening, respectively), similar to the prevalence of diabetes mellitus (DM) (4,5% and 3,4%, respectively). Smoking

prevalence in urban women increased from 6,0% to 9,2% (p<0,05) and did not change in men (51,8% in 2002 and 49,6% 5 years later). The prevalence of excessive alcohol consumption decreased from 7,7% to 5,6% (p<0,01), while the prevalence of excessive salt consumption remained the same. Obesity prevalence increased in women (from 23,6% to 28,3%; p<0,001) and only slightly changed in men (11,7% in 2002 and 14,0% 5 years later; p=0,68). Awareness of CVD in family history increased from 46,7% to 59,8% (p<0,001).

Conclusion. In a representative sample of the Rязан Region general population, the prevalence of CVD RFs remained high over 5 years of the follow-up.

Key words: epidemiology, risk factors, prevalence dynamics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 35-39

Одна из причин высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России — несвоевременное выявление и коррекция факторов риска (ФР), обусловленных образом жизни, окружающей средой и генетическими особенностями человека. После появления признаков ССЗ, ФР продолжают действовать, способствуя прогрессированию болезни и ухудшая прогноз. Поэтому у лиц, уже страдающих ССЗ, коррекция ФР должна обязательно

входить в программу лечения и быть более агрессивной, чем у лиц без ССЗ [1]. Страны, которым за последние 30 лет удалось добиться заметного снижения смертности от ССЗ (США, Австралия, Финляндия и др.), все использовали концепцию ФР при разработке и реализации профилактических программ. Анализ причин снижения смертности от коронарной болезни сердца (КБС) в США показал, что в 44% это было обусловлено именно

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (4912) 21–97–93

e-mail: Smirnova-EA@inbox.ru

[Смирнова Е. А.* — к. м. н., зав. кардиологическим отделением].

воздействием на ФР [2]. Влияние многих ФР можно преодолеть довольно быстро, и позитивные результаты станут очевидными уже в течение десятилетия, причем даже небольшие изменения в уровнях этих ФР могут принести существенный положительный эффект. Чтобы знать, какие меры борьбы и стратегии следует использовать, необходимо провести точную оценку и сопоставление масштабов ФР [3].

Цель исследования — изучить динамику распространённости ФР ССЗ среди мужчин и женщин в репрезентативной выборке Рязанской области.

Материал и методы

В рамках российского, многоцентрового исследования «ЭПОХА» (ЭПидемиологическое Обследование больных в Европейской части России) проведено одномоментное, скрининговое обследование репрезентативной выборки в Рязанской области — 2098 человек, средний возраст $44,8 \pm 0,4$ лет, из них 888 мужчин, средний возраст $42,7 \pm 0,1$ лет, и 1210 женщин, средний возраст $46,3 \pm 0,1$ лет. В 10 лечебно-профилактических учреждениях в городах Касимов, Сасово, Рязань, Скопин, Рыбное, поселке городского типа Шилово обследованы 40 терапевтических участков. Отклик составил 95,3%. Определялись социально-демографические характеристики, включая пол, возраст, образование, занятость; изучали анамнез, данные клинического обследования на момент осмотра, сведения о принимаемых препаратах с указанием доз. Антропометрическое обследование включало измерение роста в см с точностью до 0,5 см и массы тела (МТ) в кг с точностью до 0,2 кг. МТ оценивалась по величине индекса Кетле — индекса МТ (ИМТ), представляющего собой отношение МТ (кг) к росту в квадрате (m^2). Измерение АД проводили с точностью до 2 мм рт.ст. двукратно с интервалом в 5 мин в положении сидя в покое. Для анализа использовали среднюю величину 2 измерений.

Через 5 лет выборка обследована повторно, отклик составил 83,9%. Обследованы 1760 человек, средний возраст $48,5 \pm 0,4$ лет, 714 мужчин, средний возраст $46,8 \pm 0,7$ лет, и 1046 женщин, средний возраст $49,6 \pm 0,6$. В предыдущем обследовании участвовали 1668 человек (94,8%), 92 респондента включены в исследование впервые. В городе Рязани проживали 51,9% обследованных, в районах области 48,1%.

В динамике изучена распространённость ФР: артериальной гипертензии (АГ), курения, злоупотребления алкоголем, поваренной солью (ПС), избыточной МТ (ИзМТ) и ожирения (Ож), отягощенной наследственности (ОН) и сахарного диабета (СД). В группу (гр) АГ включали пациентов с выявленным при двукратном измерении артериальным давлением (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст., а также с нормальным АД, получающих антигипертензивную терапию (АГТ). За курящих принимались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сут. За критерий злоупотребления алкоголем было принято потребление >168 г чистого алкоголя в нед. для мужчин и >84 г — для женщин. За критерий злоупотребления ПС принималась привычка подсаливать пищу во время еды (при отсутствии указания на ограничение употребления соли). ИзМТ диагностировалась при $ИМТ \geq 25$ kg/m^2 , Ож — при $ИМТ \geq 30$ kg/m^2 . Наследственность

обследуемого считалась отягощенной, если АГ имела место у одного из родственников и/или один из них перенес инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (МИ).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента. Описание количественных признаков, имеющих нормальное распределение, осуществлялось при помощи среднего значения и стандартной ошибки, представлено в виде: $M \pm m$. Статистически значимыми признавались различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный динамический анализ распространённости ФР ССЗ в обследованной популяции Рязанской области в 2007г относительно 2002г представлен в таблице 1. Распространённость АГ за 5-летний период существенно не изменилась и составила 39,3%. Полученные результаты близки к соответствующим показателям обследования репрезентативной выборки Российской Федерации (РФ) — 39,7% [4], а также данным, полученным при обследовании, проведенном в рамках целевой Федеральной программы — Профилактика и лечения артериальной гипертензии в РФ — 39,5% [5]. Среди пациентов с АГ преобладают женщины; стандартизованная по возрасту распространённость АГ среди женщин выше, чем среди мужчин — 42,1% vs 34,8% ($p < 0,001$). Отмеченные гендерные различия в распространённости АГ согласуются с материалами других популяционных работ [4–6]. Среди жителей города и области достоверных различий в распространённости АГ при повторном обследовании не выявлено — 39,1% и 39,6%, соответственно. По сравнению с данными 2002г распространённость АГ среди городских жителей выросла с 34,8% до 39,1% ($p < 0,05$), среди жителей области осталась на прежнем уровне — 37,3% в 2002г, 39,6% в 2007г ($p = 0,32$).

Распространённость курения за 5 лет значительно не изменилась и составила 23,9% vs 25,1% в предыдущем обследовании ($p = 0,37$). В обследованной популяции курят 49,6% мужчин и 6,5% женщин, что сопоставимо с показателями пятилетней давности: 51,8% и 5,7% соответственно. Обращает внимание увеличение распространённости курения среди женщин, проживающих в городе, с 6,0% до 9,2% ($p < 0,05$) в отличие от жительниц районов области, где распространённость этой вредной привычки осталась на прежнем уровне: 3,6% vs 5,3% в 2002 г. Достаточно высокая распространённость курения сохраняется на протяжении 5 лет среди мужчин во всех возрастных гр. В возрасте 10–19 лет доля курящих составляет 35,5%, увеличивается до 51,3% в возрасте 20–29 лет, достигая максимума к 30–39 годам, где процент курящих достигает 62,8%. В более старших возрастных гр.

количество курящих мужчин уменьшается, составляя 56,7% в возрасте 40–49 лет, 52,0% в 50–59 лет и 35,3% в возрасте >60 лет. Среди женщин распространенность курения существенно меньше, в возрасте 10–19 лет составляет 2,9%, увеличивается до 11,8% в возрастной гр. 20–29 лет, достигает максимальных значений в возрастной гр. 30–39 лет, где курят 13,8% обследованных женщин. В более старших возрастных гр. распространенность курения снижается до 9,5% в возрасте 40–49 лет, 3,6% в 50–59 лет и 1% в возрасте >60 лет. Среднее количество выкуриваемых сигарет в сут. среди мужчин не изменилось — $14,4 \pm 0,1$ vs $14,8 \pm 0,2$ в 2002г, среди женщин уменьшилось с $11,3 \pm 0,5$ до $9,8 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). Распространенность курения в Рязанской области на протяжении 5 лет остается ниже, чем в РФ, где в середине 90-х годов прошлого столетия регулярно курили 63,1% мужчин и 9,7% женщин [6]. Последние эпидемиологические исследования, проведенные в России, подтвердили относительно стабильную распространенность курения среди мужчин на уровне 60% и существенный рост распространенности курения среди женщин — до 15,5% [7]. Глобальная эпидемия табакокурения охватила весь мир и неуклонно нарастает с каждым годом. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020г эпидемия курения переместится из стран Западной Европы и Америки, где в течение последних 20–30 лет проводится активная анти-табачная пропаганда, в развивающиеся страны, система здравоохранения которых не в состоянии бороться с эпидемией из-за отсутствия средств на финансирование таких программ. Все это в полной мере может коснуться и России. В США распространенность курения за последние 10 лет снизилась на 3,5% и составила в 2008г 20,6% по сравнению с 24,1% в 1998г ($p < 0,05$) (23,1% среди мужчин и 18,3% среди женщин) [8].

За 5-летний период наметилась тенденция к снижению злоупотребления алкогольными напитками среди женщин с 1,6% до 0,9% ($p = 0,13$), среди мужчин распространенность этого ФР сократилась с 15,8% до 12,4% ($p < 0,05$). В целом число лиц, злоупотребляющих алкоголем, снизилось с 7,7% до 5,6% ($p < 0,01$) и составило 12,4% среди мужчин и 0,9% среди женщин, соответственно, что меньше показателей 2002г: 15,8% и 1,6%, и сопоставимо со средними показателями по России: 12% и 3% соответственно [6]. Полученные результаты могут не совсем точно отражать ситуацию со злоупотреблением алкоголем, что связано с фактом сбора информации (опрос проводили участковые врачи в кругу семьи).

ПС как ФР для России имеет особое значение. В силу особенностей климата: расположение в северных широтах, сбор одного урожая в год, заготовка населением и промышленностью большого

количества засоленных продуктов на зиму, отсутствие большую часть года потери натрия с потом вследствие относительно холодного климата и т.д., население не только потребляет большое количество ПС с пищей, но и досаливает еду за столом [9]. Распространенность этой вредной привычки в популяции за пять лет осталась на прежнем уровне как среди мужчин — 45% по сравнению с 46,3% в 2002г ($p = 0,62$), так и среди женщин — 37% vs 34,7% в 2002г ($p = 0,27$). Как и 5 лет назад злоупотребление ПС более характерно для жителей райцентров (44,6%) по сравнению с теми, кто проживает в Рязани (36,1%) ($p < 0,001$).

Стандартизованный по возрасту (евростандарт) средний показатель ИМТ в обследованной когорте за 5 лет увеличился с $25,9 \text{ кг/м}^2$ до $27,0 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,0001$). Распространенность ИзМТ среди женщин изменилась незначительно — с 33,5% до 36,4% ($p = 0,16$), среди мужчин возросла достоверно с 35,8% до 42,6% ($p < 0,01$). Обращает внимание достоверное увеличение числа обследованных жителей с Ож с 18,8% до 22,6% ($p < 0,001$). Среди мужчин выявлена тенденция к увеличению распространенности Ож с 11,7% до 14,0% ($p = 0,68$), в то время как среди женщин распространенность этого ФР увеличилась достоверно с 23,6% до 28,3% ($p < 0,001$). Анализ распространенности Ож в зависимости от степени тяжести показал, что в популяции увеличилась распространенность резко выраженного Ож 3 степени (ст.) с 0,9% до 1,9% ($p < 0,05$). В то время как количество больных с Ож 1 ст. имеет тенденцию к увеличению среди женщин с 17,3% до 19,6%, и значимо не изменилась среди мужчин — 9,7% по сравнению с 9,1% в 2002 г. Распространенность Ож 2 ст. составляет 3,4% и 6,5% для мужчин и женщин, соответственно, vs 2,3% и 5,5% в 2002 г. Увеличение распространенности Ож наблюдается во всем мире, что позволяет говорить об его эпидемии. Наибольшая распространенность этого ФР наблюдается в США, где за период с 1980 по 2004 г. она увеличилась в 2 раза и достигла 34% среди взрослых: 32,2% среди мужчин и 35,5% среди женщин, причем 6% населения страдают резко выраженным Ож (ИМТ ≥ 40) [10]. В европейской популяции распространенность Ож также увеличилась, но оно встречается реже: у ~ 10–20% населения. В России стандартизованная по возрасту распространенность Ож составляет $8,7 \pm 0,4\%$ для мужчин и $23,2 \pm 0,5\%$ для женщин [11]. По данным врачей-эндокринологов, в 13 крупных городах России Ож страдают до 50% обследованных жителей [12]. Увеличению числа лиц с ИзМТ и Ож способствуют особенности жизни современного человека: повышенная нервно-эмоциональная нагрузка, сочетающаяся с низкой физической активностью (НФА) и выраженным нарушением питания. Ож в ассоциации с другими ФР формирует дополнительный

Таблица 1

Распространенность ФР среди мужчин и женщин в обследованной выборке (2002–2007 гг.), %

Год	Город			Область			Вся выборка		
	Мужчины	Женщины	Оба пола	Мужчины	Женщины	Оба пола	Мужчины	Женщины	Оба пола
АГ									
2002	31,8	36,9	34,8	36,3	37,4	37,3	33,9	38,2	36,6
2007	34,1	42,3	39,1*	36,0	41,7	39,6	34,8	42,1	39,3
Курение									
2002	49,0	6,0	24,3	54,4	5,3	25,9	51,8	5,7	25,1
2007	46,5	9,2*	24,4	52,9	3,6	23,5	49,6	6,5	23,9
Злоупотребление алкоголем									
2002	13,3	1,4	6,5	19,0	1,7	9,0	15,8	1,6	7,7
2007	11,8	1,1	5,5	13,2*	0,6	5,7**	12,4*	0,9	5,6**
Злоупотребление поваренной солью									
2002	42,4	30,2	35,4	50,6	39,2	44,0	46,3	37,5	39,5
2007	41,1	32,7	36,1	49,1	41,6	44,6	45,0	37,0	40,2
ИзмТ									
2002	36,8	33,2	34,8	34,7	33,7	34,1	35,8	33,5	34,5
2007	40,3	34,9	37,1	45,0**	38,4	40,9***	42,6**	36,4*	38,9**
Ож									
2002	9,0	24,6	18,0	14,4	28,9	22,8	11,7	23,6	18,8
2007	13,4	26,8	21,4	14,0	30,7	24,0	14,0	28,3***	22,7***
ОН									
2002	38,8	49,6	45	46,1	50,3	48,5	42,2	49,9	46,7
2007	53,5***	65,4***	60,6***	58,2***	59,6***	59***	55,7***	62,9***	59,8***
СД									
2002	2,1	4,3	3,4	2,1	4,3	3,4	2,1	4,3	3,4
2007	3,0	5,5	4,5	2,9	5,7	4,6	2,9	5,6	4,5

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

риск кардиометаболических осложнений, таких как дислипидемия (ДЛП), СД 2 типа (СД-2) и ССЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [13]. По прогнозам ученых в ближайшее время Ож может стать ведущим ФР сердечно-сосудистых осложнений.

Распространенность СД в обследованной популяции имеет тенденцию к увеличению с 3,4% до 4,5%, но различия не достигли статистической значимости, ни среди мужчин — 3,2% vs 2,4% в 2002г, ни среди женщин — 4,8% vs 3,9%. По оценкам ВОЗ в мире прогнозируется увеличение распространенности СД с 2,8% в 2000г до 4,4% в 2030г [14]. СД является независимым ФР ССЗ, вызывая макро- и микрососудистые поражения, ведущие к ИБС, МИ, заболеваниям периферических артерий (ЗПА), диабетической нефропатии (ДН), ретинопатии (РП) и кардиомиопатии (КМП) [15].

Увеличение количества обследованных респондентов с наличием такого ФР, как ОН с 46,7% до 59,8% ($p < 0,001$), произошедшее как среди мужчин с 42,2% до 55,7% ($p < 0,001$), так и среди женщин с 49,9% до 62,9% ($p < 0,001$), вероятно, связано с улучшением информированности населения о наличии данного ФР.

Как и 5 лет назад у большинства обследованных имеется сочетание нескольких ФР, причем число лиц

с двумя анализируемыми ФР увеличилось с 28,4% до 32,2% ($p < 0,001$), тремя — с 15,6% до 21,3% ($p < 0,001$). Количество людей, имеющих >3 ФР, осталось без изменений, а без ФР или имеющих только один ФР уменьшилось с 16,0% до 11,8% ($p < 0,001$) и с 29,4% до 24,4% ($p < 0,001$), соответственно.

Таким образом, на протяжении 5 лет в популяции Рязанской области сохраняется высокая распространенность ФР, определяющих развитие ССЗ и создающих субстрат для развития сердечно-сосудистых осложнений с неблагоприятным исходом.

Выводы

Распространенность АГ среди населения Рязанской области за пятилетний период имеет тенденцию к увеличению с 36,6% до 39,3%, причем среди жителей города это увеличение является достоверным с 34,8% до 39,1% ($p < 0,05$). Наиболее значимо из модифицируемых ФР увеличилась распространенность Ож с 18,8% до 22,6% ($p < 0,001$). Распространенность курения существенно не изменилась среди мужчин и увеличилась среди женщин, проживающих в городе. Доля лиц, избыточно употребляющих алкоголь, снизилась, а злоупотребляющих ПС и страдающих СД, не изменилась. Число обследованных с сочетанием нескольких ФР увеличилось.

Участники исследования

Епихина Е. А., Бирюкова Ж. А., Куштавкина Н. С., Аникина Е. А., Ребизова Т. В., Денисова Л. К., Копорев И. Е., Серекова И. С., Аниськова О. А., Шитова И. Г., Леева О. В., Толмачева Е. А., Смирнова Е. В., Башлыкова Л. А., Голубева И. В., Киселева Е. А., Булавченкова О. Н., Источникова В. Г., Жерехова Н. Л., Потапова Н. А., Ракова М. П., Горбунова Л. А., Разина Н. Н., Инструнина С. А., Белякова С. С., Выборнова Е. З., Кашапова Л. М., Тарасова А. И., Рязанцева Л. Л., Яковлева Н. С., Ивашкина Л. М., Чикова Н. А., Муравьева Г. В., Чижикова М. И.

Литература

1. Oganov RG, Fomina IG. Heart Disease: A Guide for Physicians / Ed. R. G. Oganova, IG Fominoy. M.: Litterra 2006; 1328 p. Russian (Оганов Р. Г., Фомина И. Г. Болезни сердца: Руководство для врачей / Под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. М.: Литтерра 2006; 1328 с).
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. N Engl J Med 2007; 356 (23): 2388–98.
3. Report on the state of health in the world. WHO. Geneva, 2002. Russian (Доклад о состоянии здравоохранения в мире. ВОЗ. Женева 2002).
4. Fomin IV. Hypertension in the Russian Federation — the last ten years. What's next? Heart 2007; 3: 120–2. Russian (Фомин И. В. Артериальная гипертония в Российской Федерации — последние десять лет. Что дальше? Сердце 2007; 3: 120–2).
5. Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, et al. Hypertension: prevalence, awareness, acceptance and effectiveness of antihypertensive treatment in the population of the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology 2006; 4: 45–50. Russian (Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 60 (4): 45–50).
6. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors influencing the mortality from cardiovascular disease in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2005; 1: 4–9. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 1: 4–9).
7. Gilmore A, Pomerleau J, McKee M, et al. Prevalence of Smoking in 8 Countries of the Former Soviet Union: Results From the Living Conditions, Lifestyles and Health Study. Am J Public Health 2004; 94: 2177–87.
8. Cigarette Smoking Among Adults and Trends in Smoking Cessation — United States, 2008. JAMA 2009; 302 (24): 2651–4.
9. Volkov VS, Romanov NP, Poselyugina OB. Salt intake and hypertension. Cardiology 2003; 11: 36–7. Russian (Волков В. С., Романова Н. П., Поселюгина О. Б. Потребление поваренной соли и артериальная гипертония. Кардиология 2003; 11: 36–7).
10. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. JAMA 2010; 303 (3): 235–41.
11. Shalnova SA, Deev AD. Body mass in men and women (results of a survey of Russian, national, representative sample of the population). Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6): 60–3. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): 60–3).
12. Starostina EG, Dreval AV. The problem of obesity through the eyes of a potential patient. Actual problems of modern endocrinology. All-Russian Congress of Endocrinology, 4th: Proceedings. St. Petersburg 2001, 86–7. Russian (Старостина Е. Г., Древаль А. В. Проблема ожирения глазами потенциального пациента. Актуальные вопросы современной эндокринологии. Всероссийский конгресс эндокринологов, 4-й: Материалы. С-Петербург 2001; 86–7).
13. Fomina IG, Giorgadze ZO, Pocrvskaya AE, Shepeleva EV. Effect on obesity cardiovascular system. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008, 7 (2): 91–7. Russian (Фомина И. Г., Георгадзе З. О., Покровская А. Е., Шепелева Е. В. Влияние ожирения на сердечно-сосудистую систему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (2): 91–7).
14. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27 (5): 1047–53.
15. Janashiya PH, Mogutova PA, Poteshkina NG. The modern approach to the problem of diabetic cardiomyopathy. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 9 (2): 108–14. Russian (Джанашия П. Х., Могутова П. А., Потешкина Н. Г. Современный взгляд на проблему диабетической кардиомиопатии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 9 (2): 108–14).

Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодого работающего населения

Корягина Н. А., Рямзина И. Н., Шапошникова А. И., Колтырина Е. Н.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера». Пермь, Россия

Цель. Оценить распространенность основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у молодого работающего населения.

Материал и методы. Выполнено одномоментное когортное исследование. Средний возраст 1832 респондентов составлял 29,44±8,6 лет, 70% мужчин и 30% женщин. Исследовали параметры: артериальное давление (АД), общий холестерин (ОХС), индекс массы тела (ИМТ), курение.

Результаты. Повышенное офисное АД было определено в 10,5%. Изолированная амбулаторная артериальная гипертензия (АГ) была в 10%. Общая распространенность АГ среди молодого населения

составила 20%. Повышенное АД выявлено у 34,2% обследуемых с гиперхолестеринемией (ОХС>5 ммоль/л) vs 18,2% с ОХС<5 ммоль/л ($p<0,001$).

Заключение. Наиболее распространенными ФР ССЗ среди работающих лиц < 40 лет являются ожирение и АГ.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, артериальное давление, ожирение.

Поступила 25/10–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 40-42

Major cardiovascular risk factors in a young working population

Koryagina N. A., Ryamzina I. N., Shaposhnikova A. I., Koltyrina E. N.
Academician E. A. Vagner Perm State Medical Academy. Perm, Russia

Aim. To assess the prevalence of major risk factors (RFs) of cardiovascular disease (CVD) in a young working population.

Material and methods. This cross-sectional study included 1832 respondents (70% men and 30% women; mean age 29,44±8,6 years). The levels of blood pressure (BP), total cholesterol (TCH), and body mass index (BMI), as well as the prevalence of smoking, were assessed.

Results. Elevated office BP levels were registered in 10,5%, and isolated ambulatory arterial hypertension (AH) in 10%. Overall, AH

prevalence in this young working population was 20%. Elevated BP was registered in 34,2% of individuals with hypercholesterolemia (TCH >5 mmol/l), compared to 18,2% in people with TCH <5 mmol/l ($p<0,001$).

Conclusion. The most prevalent CVD RFs in working people under 40 were obesity and AH.

Key words: risk factors, cardiovascular disease, blood pressure, obesity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 40-42

Смертность населения в Российской Федерации (РФ) от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — главная составляющая кризиса смертности, сказывающаяся на процессе депопуляции в стране [1, 3]. В настоящий момент состояние здоровья трудоспособного населения РФ ставит под угрозу устойчивость социального и экономического развития страны в целом и ее отдельных регионов-доноров, каким и является Пермский край. Во второй половине прошлого века возникло понимание ССЗ как хронического эпидемического процесса [7], и была предложена концепция сердечно-сосудистого континуума [6]. В настоящее время требуется изучение факторов риска (ФР) ССЗ в конкретных популяциях, подвергающихся определенному риску, без чего их эффективный контроль среди населения не представляется возможным [2, 4, 5].

Такой анализ позволил бы создать базу для проведения превентивных мероприятий в отдельных субъектах РФ, рассчитать необходимые ресурсы, предложить программу действий по первичной и вторичной профилактике ССЗ для трудоспособного населения граждан.

Цель исследования — изучить распространенность основных модифицируемых ФР ССЗ среди лиц молодого возраста, <40 лет — работников промышленного предприятия.

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках одномоментного эпидемиологического исследования организованной популяции 18–64 лет при проведении в 2010г профилактического осмотра на крупном промышленном предприятии, сплошным методом, на основании поименного списка работников предприятия (n=4500),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nina11-85@mail.ru

Тел.: 89027927107

[Корягина Н. А.* — к. м. н., асс. кафедры поликлинической терапии и СД, Рямзина И. Н. — д. м. н., зав. каф. поликлинической терапии и СД, Шапошникова А. И. — к. м. н., асс. кафедры поликлинической терапии и СД, Колтырина Е. Н. — главный врач поликлиники].

из которых 1832 человек составили когорту <40 лет. Отклик на скрининг — 85%. Население Пермского края составляет ~3 млн. жителей, репрезентативность данных рассчитана с помощью калькулятора расчета выборки при условии статистической значимости 99% и доверительного интервала 5%, требуемая минимальная выборка составляет 663 человека. Программа обследования включала использование анкет для выявления основных ФР ССЗ, измерение артериального давления (АД) по стандартной методике. Степень (ст) артериальной гипертензии (АГ) оценивали в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК 2010 г. Измерение роста и массы тела (МТ), оценка уровня общего холестерина (ОХС) и гликемии. Рассчитывалась величина индекса массы тела (ИМТ). При значении ИМТ ≥ 25 кг/м² регистрировалась избыточная МТ (ИзМТ), при значении ИМТ > 30 кг/м² — ожирение (Ож). За курящих принимались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сут. Статус курения определялся следующим образом: никогда не курили, курили в прошлом, курят в настоящее время.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетом Пермской медакадемии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,2.

Результаты

Возраст респондентов в исследуемой выборке составил 18–40 лет, при среднем значении $29,44 \pm 8,6$ лет; мужчин было 70%, женщин 30%. Несомненным и главным доказанным фактором, способствующим развитию ССЗ и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) является АГ. Средний уровень систолического АД (САД) в исследуемой популяции составлял $119,3$ мм рт.ст. $\pm 0,78$ мм рт.ст., диастолического (ДАД) — 88 мм рт.ст. $\pm 0,47$ мм рт.ст. Увеличение САД выявлено как у мужчин, так и у женщин. Результаты распределения уровней АД среди обследованных в зависимости от показателей офисного АД представлены в таблице 1. Распространенность АГ среди работающего населения <40 лет с повышением офисного АД составила 9,5%. Изолированная клиническая АГ с коррекцией до нормотонии с учетом анамнестических данных установлена еще у 10,5% обследуемых. Общая распространенность АГ среди молодого населения Пермского края составила 20%. Следует отметить, что САД увеличивалось с возрастом: 18–24 лет — $116,5$ мм рт.ст. $\pm 0,61$ мм рт.ст., 25–34 лет — $117,31$ мм рт.ст. $\pm 0,72$ мм рт.ст., 35–40 лет — $122,4$ мм рт.ст. $\pm 0,56$ мм рт.ст.

Уровень ОХС составил $4,86 \pm 1,01$ ммоль/л. В группах (гр.): 18–24 лет — $4,85 \pm 0,96$ ммоль/л, 25–34 лет — $4,78 \pm 1,07$ ммоль/л, 34–40 лет — $4,93 \pm 1,04$ ммоль/л.

Среди лиц с ОХС > 5 ммоль/л достоверно ($p < 0,001$) чаще встречаются повышенные уровни САД: $129,3$ мм рт.ст. (при уровне > 5 ммоль/л) и $119,31$ мм рт.ст. (при уровне < 5 ммоль/л). В гр. лиц с ОХС $> 5,0$ ммоль/л АГ наблюдалась в 34,2% случаев ($p < 0,001$) vs 18,2% случаев в гр. с уровнем ОХС < 5 ммоль/л.

Необходимо отметить тот факт, что число курящих с 18 лет составило 22%, при этом $> 40\%$ мужчин и 10% женщин. В гр. было следующее распределение курящих по возрасту: 18–24 лет — 10%, 25–34 лет — 26%, 35–40 лет — 23%.

Доказанным ФР ССЗ является Ож. Средний ИМТ у всех обследуемых составил $24,75 \pm 5,5$ кг/м², при этом нормальная МТ была у 64%, ИзМТ — у 27%, Ож — у 9%. Гендерные особенности распространенности ИзМТ и Ож: среди женщин — 21% и 11%, мужчин — 30% и 8%, соответственно. ИМТ статистически значимо увеличивался с возрастом обследованных ($p = 0,0001$). При анализе возрастных гр. следует отметить: у людей 18–34 лет в 83% нормальная МТ, 15% — ИзМТ, 2% — Ож; 25–34 лет — 68%, 27% и 5%; 35–40 лет — 56%, 31% и 13%, соответственно. Наиболее значительный прирост МТ, по сравнению с более молодой по возрасту гр., наблюдался среди лиц 35–40 лет у женщин ($22,7$ до $25,5$ кг/м²). В ряде исследований установлено, что Ож тем вероятней, чем ниже уровень образования [6,7]. По результатам осмотра частота ИзМТ и Ож у лиц управленческих должностей составляет в среднем 24% и 8%, тогда как в гр. лиц рабочих профессий с тяжелым физическим трудом 27% и 13%, соответственно. Следует обратить внимание, что средний уровень глюкозы крови составил $4,66 \pm 1,16$ ммоль/л, при этом нарушение толерантности к глюкозе зафиксировано у 11% респондентов, впервые выявленный сахарный диабет (СД) — у 7% обследуемых.

Обсуждение

Распространенность АГ в 20% и табакокурения в 22% среди работающего населения остаются основными и лидирующими ФР ССЗ, что требует коррекции и наблюдения на амбулаторном этапе с целью изменения демографической ситуации. ИзМТ и Ож — это модифицируемые ФР, для борьбы с которыми необходимо проведение работы с молодым трудоспособным населением, пропаганда принципов правильного питания и профилактики гиподинамии. Следует обратить внимание не только на молодых женщин, не достигших менопаузального периода, у которых вопрос борьбы с «лишним» весом сложился исторически, но и на мужское население. Выявленная зависимость частоты Ож от уровня образования на первый взгляд представляется парадоксальной, особенно если учесть, что люди с низким образованием чаще занимаются физическим трудом, а люди с высоким уровнем

Распределение обследованных в зависимости от уровней АД

		АД				
		Оптимальное АД	Нормальное АД	Повышенное АД	АГ	
Пол	мужчины	n	412 чел.	426 чел.	155 чел.	133 чел.
		%	32%	33%	12%	10%
	женщины	n	466 чел.	162 чел.	36 чел.	42 чел.
		%	66%	23%	5%	6%
Итого		n	878 чел.	588 чел.	191 чел.	175 чел.
		%	48%	32%	10,5%	9,5%

образования, находящиеся на управленческих должностях, — умственным. Вероятнее всего, причина связи высшего образования с более низкой частотой Ож заключается в том, что образованные люди лучше понимают вред Ож для здоровья, лучше разбираются в свойствах продуктов питания и, соответственно, соблюдают посильные самоограничения, препятствующие нарастанию избыточного веса. Возможно, что сведения о рациональном питании, распространяемые среди населения, являются позитивными и способны уменьшать частоту и выраженность Ож. Могут быть эффективны программы профилактики Ож, разъясняющие вред этого заболевания, обучающие рациональному питанию и двигательной активности в рамках первичной профилактики ССЗ. В этой связи могут быть полезны школы здоровья на предприятиях.

Полученные данные о распространенности ФР у молодых людей трудоспособного возраста согласуются с концепцией о необходимости регулярного мониторинга состояния здоровья работающего населения.

Заключение

Высокая распространенность АГ и Ож среди молодых людей, работающих на крупных промышленных предприятиях, остаются основными и лидирующими ФР ишемической болезни сердца. Требуется коррекция АД и ИзМТ, а также тщательное наблюдение за больными АГ на амбулаторном этапе с целью снижения заболеваемости и смертности от ССЗ, а также экономических затрат, связанных с нетрудоспособностью и лечением пациентов молодого возраста.

Литература

1. Belenkov N, Mareev VY, Ageev FT, et al. The first results of a national epidemiological survey — An epidemiological survey of patients with CHF in real practice (referral). *Heart failure* 2003; 4: 3 (19): 116–20. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического обследования — Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) (ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная недостаточность 2003; 4: 3 (19): 116–20).
2. Oganov RG. The effect of smoking on the health of the population: the place of Russia in Europe. *Disease prevention and health promotion*. 2002; 6: 17–20. Russian (Оганов Р.Г. Влияние курения на здоровье населения: место России в Европе. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002; 6: 17–20).
3. Oganov RG, Maslennikova GY. Mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among the working population in Russia. *Cardiovascular therapy and prevention* 2002; 3: 4–8. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3: 4–8).
4. Shal'nova SA, Deev AD, Vihireva OV, et al. The prevalence of hypertension in Russia. Awareness, treatment and control. *Disease prevention and health promotion* 2001; 2: 3–7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Ж. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2: 3–7).
5. Shal'nova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Heart rate and mortality from cardiovascular disease in men and Russian women. Results of an epidemiological study. *Cardiology* 2005; 10: 45–50. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005; 10: 45–50).
6. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121 (4 Pt 1): 1244–63.
7. Moore N, Dicker P, O'Brien JK, et al. Renin gene polymorphisms and haplotypes, blood pressure, and responses to renin-angiotensin system inhibition. *Hypertension* 2007; 50: 2: 340–7.

Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска в ходе периодического медицинского осмотра работников крупного промышленного предприятия

Калинина А. М.¹, Шаповалова В. П.², Рыжов В. М.², Олишевко С. В.²,
Кондратьева Н. В.², Рыжова Т. В.², Худяков М. Б.¹, Киселева Н. В.¹

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава, Москва; ²МСЧ № 170 Федерального медико-биологического агентства, Московская область, Россия

Цель. Провести сравнительное изучение взаимосвязи групп (гр) здоровья работающих, определенных по результатам периодического медицинского осмотра (ПМО), с традиционными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и суммарным сердечно-сосудистым риском (ССР), на основании чего обосновать целесообразность и приоритеты совершенствования программ ПМО с позиции профилактики ССЗ среди работающих.

Материал и методы. Исследование проведено в условиях медико-санитарной части, обслуживающей работников крупного производственного предприятия, в ходе регламентированного ПМО. Комплекс обследований был дополнен оценкой традиционных ФР: потребление табака, алкоголя, стресс, оценка индекса массы тела.

Результаты. В анализ включены данные обследования 3013 чел. Средний возраст обследованных составил 45,8±12,5 лет: мужчин – 44,8±13,6, женщин – 46,9±11,2 (p<0,05). Мужчин среди обследованных было 51,8%, женщин 48,2%. I гр здоровья установлена у 9,9%: 12,9% среди мужчин и 6,8% среди женщин, II – у 62,4%: 60,8% среди мужчин и 64,2% среди женщин, соответственно (p>0,05), III – 27,3%: 26,0% и 28,8% (p>0,05), IV – 0,3%: по 0,3% среди мужчин и женщин, соответственно (p>0,05). Не было случаев

установления V гр. здоровья. Обследование позволило продемонстрировать реалистичность расширения перечня методов исследования без существенных ресурсных затрат, что способствует внедрению в текущие ПМО работающих методов раннего выявления риска ССЗ для последующей его коррекции. Среди работников трудоспособного возраста, у которых определена I гр. здоровья, более трети (37,4%) имели умеренное повышение риска, в старших возрастах 90% имеют умеренный, а 10% – высокий риск ССЗ.

Заключение. Результаты проведенного анализа могут быть использованы как для определения приоритетов организации профилактической помощи работающим в условиях медико-санитарной части и на рабочем месте, так и при планировании ресурсного обеспечения этой помощи.

Ключевые слова: периодические медицинские осмотры, традиционные факторы риска, суммарный сердечно-сосудистый риск, группы состояния здоровья, организованные коллективы.

Поступила 13/03-2013

Принята к публикации 23/05-2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 43-49

Assessment of total cardiovascular risk as a part of repeated medical examination of employees of a large industrial enterprise

Kalinina A. M.¹, Shapovalova V. P.², Ryzhov V. M.², Olishenko S. V.², Kondratieva N. V.², Ryzhova T. V.², Khudyakov M. B.¹, Kiseleva N. V.¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow; ²Medical Unit No. 170, Federal Medico-Biological Agency, Moscow Region, Russia

Aim. To compare the associations between employees' health groups, defined by the results of the repeated medical examination (RME), and conventional risk factors (RFs) of cardiovascular disease (CVD) or total CVD risk; to justify the need for RME and identify the priorities for its further improvement, in order to prevent CVD among working populations.

Material and methods. The study was performed as a part of a regulation-required RME, at a medical unit serving employees of a large industrial enterprise. A standard examination was combined with the assessment of such CVD RFs as tobacco smoking, alcohol consumption, stress, and body mass index.

Results. The RME data were analysed for 3013 employees (51,8% men and 48,2% women). Mean age of the participants was 45,8±12,5 years (44,8±13,6 years in men and 46,9±11,2 years in women; p<0,05). Health Group I was assigned to 9,9% (12,9% of men and 6,8% of women); Health Group II to 62,4% (60,8% of men and 64,2% of women; p>0,05); Health Group III to 27,3% (26,0% of men and 28,8% of women; p>0,05);

and Health Group IV to 0,3% of both men and women (p>0,05). No participants were assigned Health Group V. The study demonstrated feasibility of an extended medical examination without substantial extra costs. This justifies the inclusion of early CVD RF detection and correction in the RME programme for working populations. Among working-age employees with Health Group I, more than one-third (37,4%) had moderate levels of total CVD risk. Among older age groups, 90% and 10% had moderate and high total CVD risk, respectively.

Conclusion. The results of this analysis can be used for identification of prevention priorities, both for workplace-based and medical unit-based prevention among working populations, as well as for assessment and distribution of the resources required.

Key words: regular medical examination, conventional risk factors, total cardiovascular risk, health groups, organised populations.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 43-49

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (495) 624-11-46

e-mail: akaliniina@gnicpm.ru

[Калинина А. М.^{1*} – д.м.н., проф., рук.отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения, Шаповалова В. П.² – к.м.н., начальник, Рыжов В. М.² – к.м.н., зам.начальника, Олишевко С. В.² – к.м.н., зав.отделением скорой помощи, Кондратьева Н. В.² – зав.кардиологическим отделением, Рыжова Т. В.² – врач-кардиолог, Худяков М. Б.¹ – ведущий инженер отдела эпидемиологии ХНИЗ, Киселева Н. В.¹ – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ХНИЗ].

Согласно стратегии профилактики заболеваний и укрепления здоровья населения, в т.ч. работающих, изложенной в документе ВОЗ «Здоровье для всех в 21-м столетии» [1], мероприятия по укреплению здоровья — это система мер по охране здоровья, включая усиление профилактической работы в учреждениях системы медицинского обеспечения работающих, повышение активности участия работодателей, в т.ч. и создание условий на рабочем месте, снижающих риск не только профессионально обусловленных заболеваний, но и риск наиболее социально значимых неинфекционных заболеваний (НИЗ), в первую очередь сердечно-сосудистых (ССЗ), наносящих значительный ущерб обществу в связи с потерями трудового и жизненного потенциала [2].

Согласно статистике последних лет в структуре смертности от ССЗ 85,5% приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) (51,2%) и цереброваскулярных болезней (ЦВБ) (32,8%). Эти виды сердечно-сосудистой патологии, обусловленные преимущественно атеросклерозом, и имеющие общие факторы риска (ФР), являются безусловным приоритетом программ профилактики ССЗ, включая программы профилактики на рабочем месте (Рм) [3], что выделяется многими авторами как одна из оптимальных организационных моделей профилактики и снижения риска развития ССЗ среди работающего населения [4–6], так и с позиции экономической целесообразности внедрения профилактических мероприятий [7, 8].

В настоящее время накоплен достаточно обширный опыт научных работ, посвященных вопросам совершенствования медицинского обеспечения работающих [9, 10], а также оценке реалистичности и эффективности внедрения технологий профилактики ССЗ, в т.ч. и на Рм как в нашей стране, так и за рубежом [11–13].

Снижение смертности от ССЗ, наблюдающееся во многих экономически развитых странах, объясняется экспертами в первую очередь уменьшением курения, оздоровлением питания, повышением физической активности (ФА), т.е. оздоровлением поведенческих ФР ССЗ, лежащих в основе формирования биологических факторов: повышенного артериального давления (АД), дислипидемии (ДЛП), гипергликемии (ГГ), избыточной массы тела (ИЗМТ) и др., в совокупности ускоряющих патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, повышающих риск заболеваний [14].

В последние годы отмечается рост заболеваемости ССЗ среди работающих лиц трудоспособного возраста [15]. Современные программы профилактики ССЗ среди работающих на предприятиях разрабатываются на основе научно обоснованных принципов, интегрирующих деятельность службы медицинского обеспечения со службами

безопасности труда, промышленной безопасности и охраны окружающей среды [16].

Согласно нормативным документам Минздрава РФ [17], регламентируется проведение регулярных периодических медицинских осмотров (ПМО) среди контингента работающих, имеющих контакт с производственными вредностями. Однако цель этих осмотров ограничивается выявлением патологических нарушений, обусловленных этими факторами и в задачи медицинских осмотров не входит выявление риска ССЗ, в частности определение суммарного риска ССЗ для своевременной профилактики этих заболеваний.

Принимая во внимание тот факт, что важнейшим направлением в модернизации российского здравоохранения является широкое внедрение в реальную практику профилактики НИЗ, в первую очередь ССЗ, представляется целесообразным изучить взаимосвязь результатов ПМО с традиционными ФР ССЗ и суммарным риском ССЗ, оцененным по рекомендуемой национальными рекомендациями шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation) [18], на основании чего оценить и обосновать необходимость и реалистичность использования для целей раннего выявления риска ССЗ ресурс ПМО.

Исходя из вышеизложенного, цель настоящей статьи — разработать метод оценки ФР и суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), интегрированную в регламентированный перечень обследований ПМО, и провести сравнительное изучение взаимосвязи его результатов с традиционными ФР ССЗ и суммарным ССР, на основании чего обосновать целесообразность и приоритеты совершенствования программ ПМО с позиции профилактики ССЗ среди работающих.

Материал и методы

Исследование проведено в условиях медико-санитарной части, обслуживающей работников крупного производственного предприятия, в ходе регламентированного ПМО, целью которого является выявление заболеваний, связанных с производственными факторами. Перечень методов исследования в ходе ПМО определяется согласно приказа МЗ РФ [17]. В комплекс исследований входит определение основных параметров, включенных в шкалу SCORE оценки суммарного ССР [18,19], кроме регистрации факта курения и собственно оценки суммарного риска. В соответствии с поставленной в данной работе целью этот недостаток был устранен, комплекс обследований был дополнен краткой анамнестической анкетой, которая помимо опроса о потреблении табака, включала оценку основных ФР ССЗ — МТ по индексу Кетле (отношение веса в кг к росту в м²), низкой ФА (НФА), уровня стресса, риска опасного потребления алкоголя по вопроснику CAGE (Feeling the need to Cut down, Annoyed by criticism, Guilty about drinking, need for Eye-opener in the morning) [20], сбор анамнеза в отношении перенесенных

Таблица 1

Возрастно-половая структура обследованных работников предприятия

Возраст (лет)	все		мужчины		женщины	
	абс (n)	%	абс (n)	%	абс (n)	%
20–29	463	15,4	306	19,6*	157	10,8*
30–39	472	15,7	274	17,5	198	13,6
40–49	632	20,9	264	16,9*	368	25,4*
50–59	1108	36,8	514	32,9	594	40,9
60–69	303	10,1	175	11,2	128	8,8
≥ 70	35	1,1	29	1,9	6	0,5
ВСЕГО	3013	100,0	1562	100,0	1451	100,0

Примечание: * $p < 0,05$ между мужчинами и женщинами

Таблица 2

Распределение ФР ССЗ среди работников с разными гр. здоровья, определенных по результатам ПМО осмотра (частота в % от соответствующей гр. здоровья)

ФР	Гр. здоровья								ИТОГО	
	I гр.		II гр.		III гр.		IV гр.		абс	%
	абс (n)	%	абс (n)	%	абс (n)	%	абс (n)	%		
Повышение АД	2	0,7	235	12,6	300	36,6	2	22,2	539	18,0
ИзМТ	97	32,0	742	39,8	303	39,9	1	11,1	1143	38,1
Ож	36	11,9	440	23,6	349	42,6	4	44,4	829	27,7
АО	36	11,9	531	28,5	403	49,1	4	44,4	974	32,5
ГХС	133	43,9	1316	70,5	653	79,6	6	66,6	2108	70,3
ГГ	10	3,3	218	11,7	240	29,3	2	22,2	470	15,7
ГТГ	34	11,2	298	15,9	210	25,6	4	44,4	546	18,2
курение	61	20,1	389	20,8	176	21,5	3	33,3	629	20,9
Риск наличия проблем с потреблением алкоголя	11	3,6	61	3,3	54	6,6	1	11,1	127	4,2
Имеются проблемы с потреблением алкоголя	2	0,7	10	0,5	9	1,0	1	11,1	22	0,7
ВСЕГО	303	100,0	1866	100,0	820	100,0	9	100,0	2998	100,0

инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта (МИ), а также наличия других хронических заболеваний, в частности хронических болезней органов дыхания. Заболевания в анамнезе не верифицировались. Результаты биохимических исследований: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы крови, данные ЭКГ оценивались по результатам ПМО. Критерии традиционных ФР оценивались в соответствии с рекомендациями [18].

По результатам ПМО всем обследованным была определена группа (гр.) состояния здоровья, согласно действующим нормативным документам Минздрава России [17]:

I гр. — практически здоровые лица, не нуждающиеся в диспансерном наблюдении.

II гр. — лица с риском развития заболеваний, нуждающиеся в проведении профилактических мероприятий.

III гр. — лица, нуждающиеся в дополнительном обследовании в амбулаторных условиях для уточнения диагноза, а также нуждающиеся в лечении в амбулаторных условиях.

IV гр. — лица, нуждающиеся в дополнительном обследовании и лечении в условиях стационара.

V гр. — лица, имеющие показания для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Исследование выполнено в 2012г, в него включены все лица, прошедшие ПМО в течение 4 мес., что

составило ~ 30% из числа лиц, подлежащих ПМО в течение года.

Статистическая обработка проводилась методами описательной статистики, с помощью программы STATISTICA 6.0 — расчет средних арифметических величин исследуемых показателей, среднеквадратичные отклонения, ошибки средних, частоты признаков, достоверность в сравнительном анализе проводилась по критерию Стьюдента. Уровень статистической значимости принимался при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего за избранный период времени прошли ПМО 3023 чел., в настоящий анализ включены данные обследования 3013 чел. (97,7%), у 11 (0,3%) данные оказались неполными и они были исключены из анализа. В таблице 1 представлена возрастнополовая структура обследованных.

Доля мужчин — 1562 (51,8%) и женщин — 1451 (48,2%) оказалась практически одинаковой ($p > 0,05$). Средний возраст обследованных составил $45,8 \pm 12,5$ лет, у мужчин — $44,8 \pm 13,6$, у женщин — $46,9 \pm 11,2$ ($p < 0,05$), что согласуется с возрастной структурой обследованных. Среди обследованных молодых возрастов (20–29 лет) было больше мужчин, среди

старших возрастов (40–49, 50–59 лет) было больше женщин (таблица 1).

Распределение обследованных по возрасту и гр. здоровья, определенных по результатам ПМО, представлено на рисунке 1.

Среди обследованных в ходе ПМО не было случаев установления V гр. здоровья. I гр. здоровья установлена у 9,9% обследованных — 12,9% среди мужчин и 6,8% среди женщин, II у 62,4% — 60,8% среди мужчин и 64,2% женщин, соответственно ($p>0,05$), III у 27,3% — 26,0% и 28,8% ($p>0,05$), IV гр. у 0,3% — по 0,3% среди мужчин и женщин, соответственно ($p>0,05$).

Полученные результаты, безусловно, являются отражением профотбора и не могут рассматриваться как эпидемиологические данные, характеризующие распространенность гр. здоровья среди работающих.

По данным обследованной когорты изучена связь возраста с установленной гр. здоровья. Как и ожидалось, отмечена прямая достоверная связь гр. здоровья с возрастом — достоверное снижение доли I гр. здоровья с 28,5% в 20–29 лет до 1,3% в 60–69 лет и 0% в пожилом возрасте >70 лет ($p<0,05$) и увеличение доли лиц с заболеваниями (III гр. здоровья) — с 6,5% в 20–29 лет до 50,2% в 60–69 лет и 65,7% >70 лет ($p<0,05$).

Обращает внимание тот факт, что доля лиц без заболеваний по результатам ПМО, но имеющих риск заболеваний, в т.ч. и ССЗ (II гр. здоровья) практически во всех возрастах оказалась высокой и составила в 20–29 лет — 64,6%, 30–39 лет — 73,5%, 40–49 лет — 67,7%, 50–59 лет — 58,6%, 60–69 лет — 48,2%, ≥ 70 лет — 34,3%.

С позиции профилактики ССЗ эта гр. должна быть включена в активные профилактические мероприятия, что определено последними нормативными документами Минздрава России [21,22]. В связи со значительной частотой среди обследованных риска заболеваний, проведено углубленное изучение структуры этой гр. с позиции отдельных ФР и суммарного ССР, что важно при планировании и выборе адресной тактики их коррекции и ресурсного обеспечения профилактики ССЗ в целом (таблица 2).

Анализ показал, что к гр. практически здоровых лиц (I гр. здоровья) были отнесены 5,9% работников, имевших в анамнезе артериальную гипертонию (АГ), причем у 0,7% АД было повышено в момент проведения ПМО. Каждый третий работник (32,0%) в гр. практически здоровых имел ИзМТ, у 11,9% было ожирение (Ож), причем абдоминальное Ож (АО), что, по мнению большинства научных исследований, является доказанным ФР ССЗ и усугубляет прогноз особенно при сочетании с другими ФР ССЗ [23–25]. Особенно следует отметить, что, несмотря на проведение при ПМО исследований

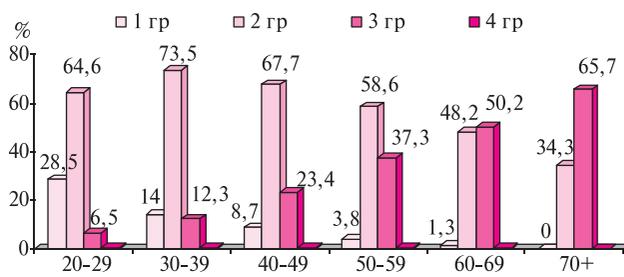
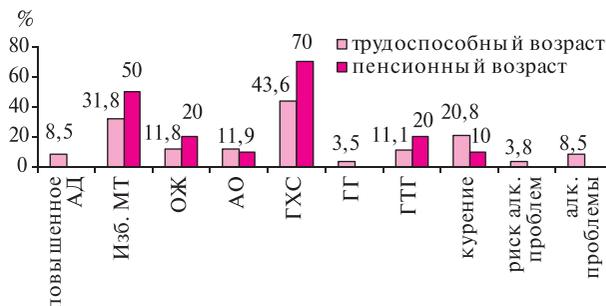


Рис. 1 Распределение обследованных по гр. здоровья в зависимости от возраста (n=3013).



Примечание: риск алк. проблем — риск наличия проблем с потреблением алкоголя по вопросу CAGE; алк. проблемы — наличие проблем с потреблением алкоголя по вопросу CAGE.

Рис. 2 ФР ССЗ среди работающих разных возрастных категорий, прошедших ПМО и отнесенных к гр. практически здоровых (I гр. здоровья), n=299.м

на липиды, обнаружение у 43,9% повышенного уровня ОХС крови не насторожило врачей в отношении выполнения рекомендуемой оценки риска ССЗ, а факт обнаружения гиперхолестеринемии (ГХС) не послужил основанием к отнесению этих работников к гр. риска (II гр. здоровья). К I гр. здоровья были отнесены работники с ГГ (3,3%), гипертриглицеридемией (ГТГ) (11,2%), курящие (20,1%), с рискованным потреблением алкогольных напитков (3,6% с риском проблем, связанных с потреблением алкоголя, 0,7% с имеющимися проблемами с потреблением алкоголя).

Полученные результаты убедительно демонстрируют недооценку врачами, проводившими ПМО значимости ФР для раннего выявления и последующей коррекции риска ССЗ. Безусловно, одна из причин такой ситуации заключается в организационной особенности, определяемой целью ПМО. Вместе с тем, принимая во внимание базовый принцип медицины — «лечить больного, а не болезнь...», необходимо помнить, что в конечном итоге, для работника, который выполняет свой профессиональный долг и обязанности, важно получить от медицинского обслуживания на Рм, которое предоставляет ему администрация предприятия, весь комплекс поддержки и помощи,

Таблица 3

Связь гр. здоровья с возрастом и уровнем суммарного ССР по шкале SCORE (частота в % от соответствующей гр. здоровья каждой возрастной категории)

ССР	Гр. здоровья								ИТОГО	
	I гр.		II гр.		III гр.		IV гр.		абс (n)	%
	абс (n)	%	абс (n)	%	абс (n)	%	абс (n)	%		
Трудоспособный возраст (35–54 — женщины; 35–59 — мужчины)										
Низкий	77	62,6	574	53,3	150	34,6	1	25,0	802	48,9
Умеренный	46	37,4	479	44,5	248	57,1	2	50,0	775	47,3
Высокий	0	0	24	2,2	30	6,9	1	25,0	55	3,4
Очень высокий	0	0	0	0	6	1,4	0	0	6	0,4
ВСЕГО	123	100,0	1077	100,0	434	100,0	4	100,0	1638	100,0
Пенсионный возраст										
Низкий	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Умеренный	9	90,0	219	76,0	171	77,0	1	100,0	400	76,8
Высокий	1	10,0	49	17,0	34	15,3	0	0	84	16,1
Очень высокий	0	0	20	7,0	17	7,7	0	0	37	7,1
ВСЕГО	10	100,0	288	100,0	222	100,0	1	100,0	521	100,0

чтобы сохранить здоровье и трудоспособность на долгие годы, важно получить защиту здоровья не только от ФР, обусловленных трудовым процессом, но и от иных ФР, влияющих на риск хронических НИЗ, особенно ССЗ.

На рисунке 2 представлена частота управляемых ФР ССЗ среди работающих, прошедших ПМО и отнесенных к гр. практически здоровых (I гр. здоровья).

Анализ показал, что практически все включенные в этот анализ ФР встречались у работников, прошедших ПМО и отнесенных к I гр. здоровья, особенно среди лиц в трудоспособном возрасте, что следует расценивать как упущение своевременности принятия профилактических мер по снижению риска заболеваний. Практически здоровые лица (по оценке ПМО) трудоспособного возраста, в 8,5% имели повышенное АД, в 31,8% ИзМТ, в 11,8% Ож, причем АО, в 43,6% — ГХС, в 3,5% — ГГ, в 11,1% — ГТГ. Курили 20,8%, имели риск возможных проблем с потреблением алкоголя и уже наличие таких проблем у 12,3% обследованных. Среди обследованных работников пенсионного возраста в гр. практически здоровых также отмечались такие ФР как ИзМТ (50%), Ож (20%), АО (10%), ГХС (70%), ГТГ (20%), курение (10%). Принимая во внимание, что всего I гр. здоровья установлена у 9,9% обследованных, прошедших ПМО, масштаб недоучета ФР распространяется на каждого десятого работника, но важно, что это преимущественно лица молодого и среднего возрастов, когда именно профилактические меры могут предотвратить развитие ССЗ.

Особого внимания с точки зрения первичной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом, заслуживает II гр. здоровья, т.е. работники с выявленным риском заболеваний, т.к. их доля оказалась наиболее многочисленной — 62,4% от числа обследованных. Во II гр. здоровья 12,6%

имели повышенное АД, в 39,8% ИзМТ, 23,6% — Ож, 28,5% имели АО, 70,5% — ГХС, 11,7% — ГГ, в 15,9% — ГТГ. Курили 20,8%, имели риск возможных проблем с потреблением алкоголя 3,3% и уже наличие таких проблем 0,5% обследованных.

Изучена взаимосвязь гр. здоровья, определенных по результатам ПМО работников предприятия, с уровнем суммарного ССР по шкале SCORE у лиц разного возраста. Учитывая, что наиболее точная оценка суммарного риска с использованием шкалы SCORE возможна только у лиц среднего возраста, в анализ включены только лица ≥ 35 лет без клинически манифестированных форм ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Проведен отдельный анализ среди лиц трудоспособного возраста в избранной возрастной категории (включены мужчины 35–59 лет и женщины 35–54 лет) и среди лиц пенсионного возраста (мужчины ≥ 60 лет и женщины ≥ 55 лет).

Всего среди обследованных, включенных в данный анализ, наличие клинических ССЗ установлено у 148 чел. (68 чел. в трудоспособном возрасте и 80 чел. в пенсионном). Эти лица подлежали диспансерному наблюдению и лечению у своих цеховых врачей.

В таблице 3 представлена связь гр. здоровья, определенных по результатам ПМО с возрастом обследованных работников и уровнем суммарного ССР по шкале SCORE у лиц без ССЗ в анамнезе.

В старшей возрастной гр. обследованных низкий риск не регистрировался ни в одном случае. Вместе с тем, оценка суммарного ССР показала, что для решения проблемы раннего выявления риска ССЗ и, соответственно, как следствие, для своевременного проведения адресных профилактических мероприятий перечня методов исследования в рамках ПМО недостаточно. Среди работников, у которых определена I гр. здоровья по результатам ПМО, более чем у трети (37,4%) выявлен умеренный риск по шкале SCORE, что с возрастом неизбежно

приведет к его росту и ухудшению прогноза. У обследованных работников старших возрастов с этой же гр. здоровья 90% имеют умеренный, 10% — высокий риск ССЗ при отсутствии клинических признаков заболеваний.

Согласно нормативным документам [26], и методическим рекомендациям как национальным [17], так и авторитетным зарубежным [27], основная роль в проведении профилактических мер лежит на лечащем враче — участковом, цеховом, враче общей практики (семейном). Прежде всего, необходимо активнее внедрять в повседневную практику технологии профилактического консультирования, базирующиеся на поведенческом и мотивационном консультировании. Основные методические подходы к проведению профилактического консультирования участковым врачом изложены в методических рекомендациях по организации и проведению диспансеризации и ПМО [28]. Краткие советы от лица лечащего врача, содержащие ключевые рекомендации и даваемые в активной недирективной форме, доказали свою результативность в многочисленных научных и практических работах, что послужило основанием рекомендовать их для практического внедрения [29].

В целом из обследованных работающих без клинических форм ССЗ низкий суммарный риск ССЗ имели 48,9% лиц трудоспособного возраста и 0% пенсионного, умеренный риск 47,3% и 76,8%, соответственно, высокий — 3,4% и 16,1%, очень высокий — 0,4 и 7,1% лиц трудоспособного и пенсионного возраста, соответственно. Оценка суммарного ССР в случаях выявления высокого и очень высокого риска является основанием в соответствии с действующими нормативными документами Минздрава РФ [21, 22] не только для проведения краткого консультирования, но и для диспансерного наблюдения и коррекции риска, что особенно

важно принимать во внимание при наличии доступного организационного ресурса медицинского обеспечения работающих на Рм.

Выводы

Проведенное обследование работников крупного промышленного предприятия в рамках ПМО с включением в комплекс методов исследования оценки традиционных ФР ССЗ и суммарного ССР позволило продемонстрировать реалистичность расширения перечня методов исследования без существенных ресурсных затрат, что способствует внедрению в текущие ПМО работающих методов раннего выявления риска ССЗ для последующей его коррекции.

Сравнительный анализ показал, что определение гр. состояния здоровья по результатам ПМО работающих с использованием существующего перечня методов исследования недостаточно для своевременной адресной профилактики ССЗ. В гр. практически здоровых лиц (I гр. здоровья) у 5,9% в анамнезе имелись эпизоды повышения АД, у 0,7% АД было повышено в момент проведения ПМО, у 32% была выявлена ИзМТ, у 11,9% — Ож, у 43,9% — повышенный уровень ОХС крови, у 3,3% — ГГ, у 11,2% — ГТГ, у 20,1% — курение, у 3,6% — рисковое потребление алкогольных напитков.

Среди работников, у которых определена I гр. здоровья, более чем у трети (37,4%) лиц трудоспособного возраста выявлено умеренное повышение суммарного ССР, что с возрастом, неизбежно приведет к его дальнейшему росту и ухудшению прогноза.

Результаты проведенного анализа могут быть использованы как для определения приоритетов организации профилактической помощи работающим в условиях медико-санитарной части и на Рм, так и при планировании ресурсного обеспечения этой помощи.

Литература

1. HEALTH 21 — health for all in the 21st century. Euro WHO. Copenhagen 1999; 32.
2. Oganov RG, Konceva AV, Kalinina AM. The economic costs of cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (4): 4–9. Russian (Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (4): 4–9.
3. Carnethon M, Whitsel LP, Franklin B. A Worksite Wellness Programs for Cardiovascular Disease Prevention. A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1725–41.
4. Lamontagne AD, Louie AM, Landsbergis PA. A Systematic Review of the Job-stress Intervention Evaluation Literature, 1990–2005. *Int J Occup Environ Health* 2007; 13: 268–80.
5. Fichtenberg CM, Glantz SA. Effect of smoke-free workplaces on smoking behavior: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 188–94.
6. Matson-Koffman DM, Brownstein JN, Neiner JA, et al. A site-specific literature review of policy and environmental interventions that promote physical activity and nutrition for cardiovascular health: what works? *Am J Health Promot* 2005; 19 (3): 167–93.
7. Goetzel RZ, Ozminkowski RJ. The Health and Cost Benefits of Work Site Health-Promotion Programs. *Annual Review of Public Health* 2008; 29: 303–23.
8. Bauld L, Boyd KA, Briggs AH, et al. One-year outcomes and cost-effectiveness analysis for smokers accessing group-based and pharmacy-led cessation services. *Nicotine and tobacco research* 2011; 13 (2): 135–45.
9. Bulanov VE. Improved organizational technologies in health care workers in industrial enterprises. *Avtoref. Kand. Dis. S-Pb.* 2010. s.20. Russian (Буланов В.Е. Совершенствование организационных технологий медицинского обслуживания работников промышленных предприятий. Автореф канд мед наук. С-Пб 2010; 20 с).
10. Novokrešenov IV, Novokrešenova IG, Bulanov VE. Organization of medical care workers in industrial enterprises in modern conditions. *Saratov J Med Sci Res* 2010; 6 (2): 281–6. Russian (Новокрещенко И.В., Новокрещенко И.Г., Буланов В.Е. Организация медицинской помощи

- работникам промышленных предприятий в современных условиях. Саратовский научно-медицинский ж 2010; 6 (2): 281–6).
11. Olejnikova NV. Multifactorial prevention of arterial hypertension in a team of teachers of secondary schools. Avtoref Kand Dis. M 2006. s.26. Russian (Олейникова Н.В. Многофакторная профилактика артериальной гипертонии в коллективе педагогов средних общеобразовательных школ. Автореф канд мед наук. М. 2006; 26 с).
 12. Belonosova SV. Design, implementation, and evaluation of multifactorial prevention of cardiovascular diseases in organized team. Avtoref Kand Diss. M 2009; s. 26. Russian (Белоносова С.В. Разработка, реализация и оценка программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в условиях организованного коллектива. Автореф канд мед наук. М. 2009; 26 с).
 13. Preventing Noncommunicable Diseases in the Workplace through Diet and Physical Activity. WHO 2008; p. 52.
 14. Oganov RG, Kalinina AM, Šal'nova SA. Prevention of cardiovascular diseases. Monograph. M: GEOTAR-Media 2009; p. 203. Russian (Оганов Р.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Монография. М: GEOTAR-Media 2009; 203 с).
 15. Izmerov NF, Skvirskaja GP. Working conditions as a risk factor for disease and premature death from cardiovascular disease. Preventive Medicine 2003; 5:11–15. Russian (Измеров Н.Ф., Сквирская Г.П. Условия труда как фактор риска заболеваний и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2003; 5: 11–5).
 16. Spiridonov VL. Scientific-methodical support of modern medical and preventive security employees oil and gas enterprises Avtoref. Kand. Diss., M. 2009; s.24. Russian (Спиридонов В.Л. Научно-методическое обоснование современного медико-профилактического обеспечения работников нефтегазодобывающих предприятий. Автореф канд иед аук. М.: 2009; 24 с).
 17. The Order Ministry of Health of the Russia from April 12, 2011 No. 302n. Russian. (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.04.2011 № 302н) <http://www.rg.ru/2011/10/28/medosmotr-dok.html>
 18. National recommendations of the all-Russian scientific society of Cardiology (VNOK). Cardiovascular Therapy and Prevention Russian <http://medi.ru/doc/a030913.htm>
 19. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987–1003.
 20. Bush B, Shaw S, Cleary P, et al. Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. Am J of Medicine 1987; 82 (2): 231–5.
 21. Order of Ministry of Health of the Russian Federation from 03.12.12 № 1006n. Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.12.2012 № 1006н). <http://mpmo.ru/content/2013/01/Prikaz-№1006n-ot-03.12.2012-g..pdf>
 22. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 06.12.12 № 1011n. Russian. (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2012 № 1011н) <http://mzsrff.consultant.ru/page.aspx?1029514>
 23. Lupanov VP. Obesity as a risk factor for cardiovascular emergencies. RMJ. Russian (Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф. ПМЖ http://rmj.ru/articles_577.htm)
 24. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, Fuster V. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. Am Heart J 2001; 142: 1002–7.
 25. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PT, Castell WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. Circulation 1983; 67: 968–77.
 26. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 15.05.12 № 543n. Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.05.12 № 543н) <http://mzsrff.consultant.ru/page.aspx?1029514>
 27. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Eur Heart J 2007; 28: 2375–414.
 28. Methodological recommendations on organization and conduct of examinations and preventive medical check-ups. Russian (Методические рекомендации по организации и проведению диспансеризации и профилактических медицинских осмотров). <http://www.gnicpm.ru/var/cache/347238-458f9fbabff4f07f134fa88b914f9381>
 29. Coulter A, Ellins Jo. Patient-focused interventions. A review of the evidence. Health foundation. UK. — <http://www.health.org.uk/>

Взаимосвязь распространенности ишемической болезни сердца и отношения к своему здоровью и профилактике в мужской популяции г. Тюмени

Акимова Е. В.^{1, 2}, Каюмова М. М.^{1, 2}, Гакова Е. И.^{1, 2}, Смазнов В. Ю.¹, Гафаров В. В.², Кузнецов В. А.¹

¹Филиал НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»; ²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Тюмень, Россия

Цель. Изучение взаимосвязей распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и отношения к своему здоровью и профилактике в популяции мужчин в возрасте 25–64 лет г. Тюмени.

Материал и методы. Исследование проводилось на репрезентативной выборке, сформированной из избирательных списков лиц мужского пола 25–64 лет одного из административных округов г. Тюмени. В рамках кардиологического скрининга были изучены распространенность ИБС в мужской популяции, а также отношение к своему здоровью и профилактике с использованием стандартной анкеты ВОЗ МОНИКА-психосоциальная.

Результаты. Мужчины г. Тюмени 25–64 лет с возможной ИБС, ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям чаще допускают возможность эффективности превентивных мер и реже — возможность развития серьезного заболевания у здоровых. Лица с опре-

деленной ИБС ниже, по сравнению со здоровыми мужчинами, оценивают современную медицину в отношении лечения болезней сердца и наиболее высоко — в отношении их предупреждения.

Заключение. В открытой мужской тюменской популяции 25–64 лет при наличии ИБС увеличивается негативная оценка состояния здоровья, жалобы на него; более ответственное отношение к своему здоровью имеет место только в группе мужчин с определенной ИБС.

Ключевые слова: мужская популяция, ишемическая болезнь сердца, эпидемиологическое исследование, отношение к профилактике, отношение к здоровью.

Поступила 25/10–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 50–54

Association between coronary heart disease prevalence and attitudes towards health and prevention in the male population of Tumen City

Akimova E. V.^{1, 2}, Kayumova M. M.^{1, 2}, Gakova E. I.^{1, 2}, Smaznov V. Yu.¹, Gafarov V. V.², Kuznetsov V. A.¹

¹Tumen Cardiology Centre, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ²Interdisciplinary Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tumen, Russia

Aim. To assess the associations between the prevalence of coronary heart disease (CHD) and the attitudes towards one's own health and prevention among 25–64-year-old male residents of Tumen City.

Material and methods. The representative study sample was selected from the electoral lists of 25–64-year-old men — residents of one Tumen City district. As a part of a cardiovascular screening examination, the prevalence of CHD and the attitudes towards one's own health and prevention were assessed, using the standard WHO MONICA-psycho-social questionnaire.

Results. In male residents of Tumen City, aged 25–64 years, possible CHD and CHD by extended epidemiological criteria were associated with higher odds of perceived effectiveness of preventive measures, as well as with lower odds of severe disease development in previously healthy

people. Men with definite CHD, compared to their healthy peers, were more sceptical about the potential of modern medicine in terms of cardiovascular disease (CVD) treatment and less sceptical about its potential in the area of CVD prevention.

Conclusion. In the open population of Tumen City men aged 25–64 years, the presence of CHD was linked to a negative self-evaluation of health and more prevalent health complains. However, only men with definite CHD demonstrated a more responsible attitude towards their own health.

Key words: male population, coronary heart disease, epidemiological study, attitude towards prevention, attitude towards health.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 50–54

Во второй половине XX века было сформировано представление о проблеме сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как хронического эпидемического процесса, и была предложена концепция сердечно-сосудистого континуума [1–4]. В дальнейшем результаты крупных,

эпидемиологических исследований показали, что только динамикой конвенционных факторов риска (ФР) нельзя объяснить ухудшение здоровья населения и рост смертности от ССЗ [5]. По мнению ряда исследователей, именно неконвенционные ФР могут иметь решающее значение

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (8182) 632988

e-mail: fox_anyut@mail.ru

[Акимова Е. В.^{1, 2*} — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики ССЗ, Каюмова М. М.^{1, 2} — к.м.н., н.с. лаборатории, Гакова Е. И.^{1, 2} — к.м.н., с.н.с. лаборатории, Смазнов В. Ю.¹ — к.м.н., врач-кардиолог, Гафаров В. В.² — д.м.н., профессор, руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кузнецов В. А.¹ — к.м.н., профессор, руководитель научного отдела инструментальных методов исследования].

для формирования неблагоприятной эпидемиологической ситуации (ЭС) по ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от нее в российских популяциях в последние десятилетия [6, 7]. Вместе с тем, медицинская активность мужского населения в российских регионах исследована в единичных научных работах, тогда как изучение этих вопросов позволяет оценить потребности конкретной популяции в профилактической помощи, что является неотъемлемой составной частью развития концепции качества в здравоохранении [8, 9].

Научное сопровождение эпидемиологического перехода в формировании современной структуры здоровья и смертности населения в РФ обуславливает необходимость изучения проблемы ССЗ с более широких позиций — в рамках биопсихосоциальной модели контроля заболеваний, что в свою очередь предполагает активное изучение распространенности неконвенционных ФР с целью более полного представления об эпидемиологической ситуации в отношении ИБС и других ССЗ для разработки эффективных программ профилактики [8, 10].

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей распространенности ИБС и отношения к своему здоровью и профилактике в сибирской популяции мужчин в возрасте 25–64 лет.

Материал и методы

В рамках кардиологического скрининга было выполнено эпидемиологическое исследование с использованием стандартной анкеты пси-МОНИКА. В 2008г из избирательных списков граждан одного из административных округов г. Тюмени была сформирована репрезентативная выборка лиц мужского пола в количестве 1 тыс. человек (чел.) по 200 чел. в каждой из четырех десятилетий жизни (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет). Отклик составил 85,2% (n=852). Выделение различных форм ИБС осуществлялось на основании стандартных методов (вопросник ВОЗ по стенокардии напряжения, электрокардиограмма (ЭКГ) покоя и кодирование по Миннесотскому коду), используемых в эпидемиологических исследованиях. Выделяли «определенную» ИБС (ОИБС) и «возможную» ИБС (ВИБС). Для изучения самооценки здоровья использовали сплошной опросный метод путем самозаполнения анкеты. Вопросы сопровождалась перечнем фиксированных ответов.

При статистическом анализе использовали пакет программ SPSS, версия 7.

Результаты и обсуждение

Распространенность ИБС у мужчин 25–64 лет по расширенным эпидемиологическим критериям составила 12,4%. По строгим критериям ИБС была выявлена в 6,6% случаев. Распространенность ВИБС в мужской популяции составила 5,7%. Выполненное исследование установило неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по ИБС у мужчин 25–64 лет г. Тюмени. Показатели распространенности ИБС

по расширенным критериям и отдельных ее форм могут быть охарактеризованы как высокие. Сходные закономерности в отношении распространенности ИБС и/или ее отдельных форм установлены у мужчин таких сибирских городов как Томск, Якутск, Надым [9, 11, 12]. Распространенность острого инфаркта миокарда (ОИМ) и ОИБС в тюменской популяции была выше, чем в исследовании, проведенном в рамках союзной программы «Эпидемиология ИБС и атеросклероза в различных регионах страны». В то же время, в отношении ВИБС по полученным результатам имели место сходные данные с указанным исследованием [13].

Было изучено взаимоотношение распространенности ИБС и отношения обследованных к своему здоровью, его профилактическим проверкам.

При самооценке здоровья у лиц с ОИБС, ВИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям сравнительно с группой (гр.) лиц без ИБС значимо увеличивалась негативная оценка «болен», у лиц с ВИБС и ИБС по расширенным критериям — «не совсем здоров». Мужчины без ИБС отвечали, что они здоровы в 2,2 раза чаще (57,4%), чем мужчины с ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям (26,2%), и в 2,5 раза чаще, чем мужчины с ОИБС (22,5%). В гр. мужчин с ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям сравнительно с группой лиц без ИБС, соответственно, существенно падала положительная оценка состояния здоровья «здоровье хорошее», и во всех трех гр с ИБС, включенных в анализ, оценка состояния здоровья «здоров». Среди мужчин с ИБС 5,4% отмечали, что у них здоровье хорошее, среди мужчин без ИБС, отметивших, что у них здоровье хорошее или они совершенно здоровы, были в 3 раза больше (15,7%) (рисунок 1).

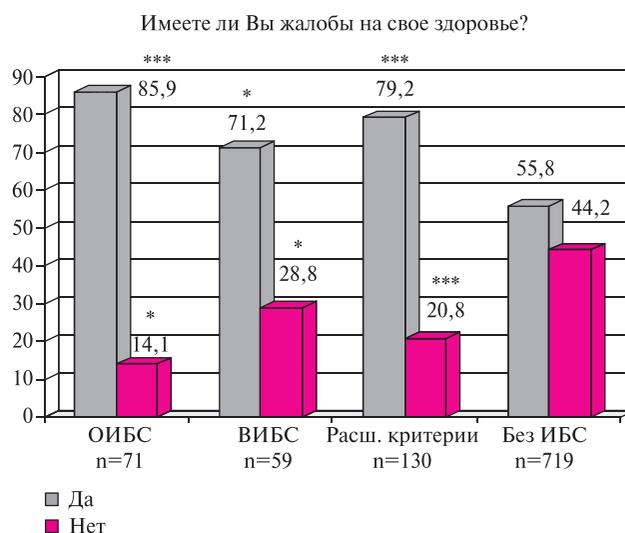
79,2% мужчин с ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям жаловались на свое здоровье, 85,8% — мужчины с ОИБС, у 71,2% — мужчины с ВИБС; во всех трех анализируемых гр. отмечены значимые различия с гр. сравнения — у мужчин без ИБС этот показатель составил 55,8% ($p < 0,05$). Достоверные различия по каждой из трех градаций ИБС сравнительно с гр. мужчин, у которых ИБС не выявлена, обнаружены и по показателю «нет жалоб». Показатель «нет жалоб» оказался выше в гр. «без ИБС» сравнительно с аналогичными показателями в гр с ОИБС — в 3,1 раза; в гр. с ВИБС — в 1,5 раза; в гр. с ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям — в 2,1 раза (рисунок 2).

Таким образом, выполненное исследование показало, что у тюменских мужчин в возрасте 25–64 лет при выявленной ИБС увеличивается негативная оценка состояния здоровья и жалобы на него. Полученные данные оказались сопоставимыми с результатами, полученными



Примечание: сравнение с гр. «без ИБС»: * – p<0,05; ** – p<0,001. Анализ дисперсии Крускал-Уоллис: $\chi^2=68,204$; степень свободы=7; p=0,000.

Рис. 1 ИБС в популяции мужчин в возрасте 25-64 лет в зависимости от самооценки здоровья (%).



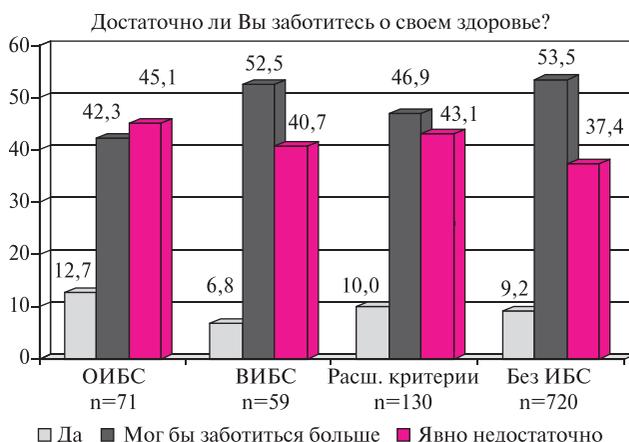
Примечание: сравнение с гр. «без ИБС»: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001. Анализ дисперсии Крускал-Уоллис: $\chi^2=29,292$; степень свободы=7; p=0,001.

Рис. 2 ИБС в популяции мужчин в возрасте 25-64 лет в зависимости от наличия жалоб на свое здоровье (%).

в исследовании [8] на мужской популяции г. Новосибирска, где мужчины без ИБС отвечали, что они здоровы, почти в 2,5 раза чаще (в тюменском исследовании — в 2,2 раза), чем мужчины при наличии ИБС. В то же время, у тюменских мужчин самооценка здоровья оказалась выше, особенно у лиц без ИБС, где считали себя здоровыми 57,4% (в г. Новосибирске — 31,2%), в гр. с ИБС — 26,2% (в г. Новосибирске — 14,3%). В отношении жалоб на свое здоровье в гр. лиц с ИБС полученные результаты оказались близки к новосибирским данным, в то время как в гр. без ИБС жалоб на свое здоровье тюменские мужчины предъявляли значительно реже: в тюменской популяции — 55,8%, в новосибирской популяции — 68,6%.

Несмотря на низкую самооценку здоровья в гр. мужчин с ИБС, в тюменской популяции имеет место недостаточное внимание к своему здоровью. По поводу заботы о своем здоровье значимых различий в гр. мужчин с ИБС и при ее отсутствии не отмечалось. В то же время, в гр. с ОИБС на вопрос: «Как, по-вашему, достаточно ли вы заботитесь о своем здоровье?», ответ «да» респонденты давали несколько чаще, чем в гр. сравнения и прочих гр. с наличием ИБС (рисунок 3). Тенденция к увеличению внимания к своему здоровью у тюменских мужчин 25–64 лет появляется только при наличии уже ОИБС, хотя все гр. с ИБС по этому параметру с гр. мужчин без ИБС не различались.

Лица с ОИБС наиболее часто (46,5%) допускали большую вероятность того, чтобы здоровый человек в их возрасте мог заболеть серьезной



Примечание: Анализ дисперсии Крускал-Уоллис: $\chi^2=8,5689$; Степень свободы=7; p=0,2835.

Рис. 3 ИБС в популяции мужчин в возрасте 25-64 лет в зависимости от качества заботы о своем здоровье (%).

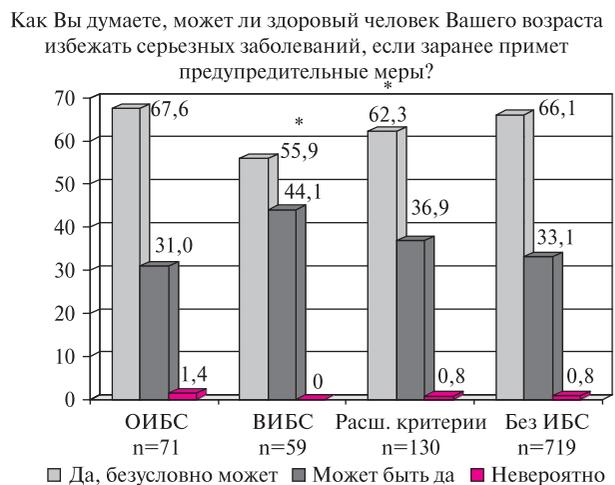
болезнью в течение ближайших 5–10 лет (p<0,05). Ответ «возможно» достоверно чаще встречался в гр. мужчин с ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям — 53,1% (p<0,05) по отношению к гр. без ИБС. В то же время, лица с ВИБС в 3 раза чаще (6,8%), чем без ИБС (2,4%), считали такую возможность невероятной (p<0,05) (рисунок 4).

Что касается эффективности превентивных мер для предупреждения развития серьезных заболеваний, существенные различия по этому вопросу в гр. с ВИБС и с ИБС по расширенным критериям сравнительно с гр. «без ИБС» отмечались только в отношении ответа «да, безусловно, может». У лиц



Примечание: сравнение с гр. «без ИБС»: * - $p < 0,05$. Анализ дисперсии Крускал-Уоллис: $\chi^2 = 19,997$; Степень свободы = 7; $p = 0,0056$.

Рис. 4 ИБС в популяции мужчин в возрасте 25-64 лет в зависимости от отношения к проблеме заболеваемости (%).



Примечание: сравнение с гр. «без ИБС»: * - $p < 0,05$. Анализ дисперсии Крускал-Уоллис: $\chi^2 = 8,481$; Степень свободы = 7; $p = 0,2921$.

Рис. 5 ИБС в популяции мужчин в возрасте 25-64 лет в зависимости от отношения к проблеме профилактики (%).

с ВИБС ответ «да, безусловно, может» имел место в 55,9% случаев с ИБС по расширенным критериям — в 62,3% случаев, а у лиц «без ИБС» — в 66,3% случаев ($p < 0,05$) (рисунок 5).

Следовательно, если респонденты с диагностированной ИБС и ОИБС закономерно были более осторожны (чаще допускали вероятность того, что здоровый человек в их возрасте мог заболеть серьезной болезнью в течение ближайших 5–10 лет), то лица с ВИБС, еще не осознав этой проблемы, напротив, чаще считали эту возможность невероятной. Такая ситуация, возможно, является типичной для любой открытой популяции, что и определяет существующие реалии в превентивной кардиологии в целом, т.е. существующие трудности изменения мнения населения в отношении важности и необходимости внедрения в жизнь принципов профилактического вмешательства. Что касается тюменских мужчин с ВИБС, то они и реже допускали возможность эффективности превентивных мероприятий в развитии серьезных заболеваний по сравнению с мужчинами, у которых ИБС отсутствовала.

Литература

1. WHO MONICA Project. Estimating the contribution of changes in classical risk factors to trends in coronary event rates across to trends MONICA Project populations. MONICA Memo 382 A. Helsinki 1999.
2. Kayumova M.M., Gafarov V.V., Smaznov V.Yu. et al. Self-assessment of health status along with attitude towards own health and medical care in male population. World of science, culture and education 2011; 6 (31): 161–7. Russian (Каюмова М.М., Гафаров В.В., Смазнов В.Ю. и др. Самооценка здоровья, отношение к своему здоровью и медицинской помощи в мужской популяции. Мир науки, культуры, образования 2011; 6 (31):161–7).
3. Dawber ThR. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. London 1980; 328 p.
4. Feinleib M. Changes in cardiovascular epidemiology since 1950. Bull N Y Acad Med 1984; 60: 449–64.
5. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet 2000; 355: 675–87.
6. Baldinger B, Schwarz C, Jaggy C. Cardiovascular risk factors, BMI and mortality in a cohort of swiss males (1976–2001) with high-sum-assured life insurance cover. J Insur Med 2006; 38 (1): 44–53.

7. Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV. Epidemiology and prevention of chronic non-infectious diseases in two decades and during the socio-economic crisis in Russia. Novosibirsk 2000. Russian (Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск 2000).
8. Gafarov VV, Gromova EA, Kabanov YuN, Gagulin IV. The interactions between personality and society: a pathless way. Novosibirsk: SB RAMS 2008; 280 p. Russian (Гафаров В.В., Громова Е.А., Кабанов Ю.Н., Гагулин И.В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога. Новосибирск: СО РАН 2008; 280 с).
9. Trubacheva IA, Perminova OA. Results of a 10-year study of epidemiology and prevention of cardiovascular diseases of the outpatient consultation and preventive cardiology department of the Institute of Cardiology of Tomsk Scientific Center of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Siberian J of Medicine (Tomsk) 2007; 3: 58–62. Russian (Трубачева И.А., Перминова О.А. Десятилетний итог работы группы эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний отделения амбулаторной и профилактической кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2007; 3: 58–62).
10. Oganov RG, Pogossova GV, Shalnova SA, Deev AD. Depressive disorders in general medical practice according to KOMPAS study. Kardiologiia 2005; 8: 37–43. Russian (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология 2005; 8: 37–43).
11. Akimova EV, Gafarov VV, Trubacheva IA, et al. Coronary artery disease in Siberia: interpopulation differences. Siberian Journal of Medicine (Tomsk) 2011; 3 (26): 153–7. Russian (Акимова Е.В., Гафаров В.В., Трубачева И.А. и др. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011; 3 (26): 153–7).
12. Akimova EV, Kuznetsov VA, Gafarov VV. Dynamics in the prevalence of ischemic heart disease and risk of cardiovascular mortality in open population of Tyumen. Kardiologiia 2006; 1: 14–8. Russian (Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Динамика распространенности ишемической болезни сердца и риск сердечно-сосудистой смерти в открытой популяции Тюмени. Кардиология 2006; 1: 14–8).
13. Konstantinov VV, Deev AD, Kapustina AV, et al. Prevalence of excessive body mass and its relation to mortality from cardiovascular and main chronic noninfectious diseases among urban male population of geographical different regions in Russia. Kardiologiia 2002; 10: 45–54. Russian (Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах различных регионов. Кардиология 2002; 10: 45–54).

Антагонисты рецепторов ангиотензина: в ногу со временем

Таратухин Е. О.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Минздрава России. Москва, Россия

Обзор посвящен блокаторам рецепторов ангиотензина II первого типа как одному из новых и перспективных классов средств, применяемых при артериальной гипертензии. Показано, что кроме собственно антигипертензивного эффекта, эти препараты обладают множеством других преимуществ. Приводится ряд исследований олмесартана как представителя класса, имеющего ярко выраженные дополнительные преимущества, а также результаты его крупных, многоцентровых, рандомизированных испытаний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, пожилой, старческий возраст, олмесартан.

Поступила 13/05–2013

Принята к публикации 13/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 55-57

Angiotensin receptor antagonists: going with the times

Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia

This literature review focuses on the angiotensin II receptor antagonists as one of the new and promising classes of antihypertensive medications. Apart from their antihypertensive activity, these agents possess a number of other beneficial effects. The results of multiple studies, including large multi-centre clinical trials, are presented for olmesartan,

an angiotensin receptor antagonist with additional beneficial properties.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, elderly age, olmesartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 55-57

Согласно одному из крупнейших обзоров препаратов — антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) [1], сегодня они стали важнейшим классом лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН) и для защиты почек при сахарном диабете (СД). Сделать то или иное назначение, выбрав одно из доступных на рынке средств, непросто. Выбор должен основываться на фармакохимических качествах и результатах клинических исследований [1]. Указывают, что, хотя все препараты этого класса имеют имидазоловую или бифенил-тетразоловую группы, их взаимодействие с субстратом — G-белок-рецептором, не одинаково. В зависимости от молекулярной структуры, тот или иной АРА связывается с различными участками рецептора ангиотензина (АТ), что ведет к различиям профиля действия и эффективности. Соответственно, общие для всех части молекулы отвечают за классовые эффекты — снижение артериального давления (АД), нефропротекцию,— тогда как различия обуславливают преимущества того или иного конкретного средства [17]. Кроме того, препараты различаются по степени пенетрации в ткани, в частности, гематоэнцефалического барьера.

Одним из селективных АРА I типа (АРА₁) является олмесартан (Кардосал® ООО «Берлин-Хеми /А. Менарини», Германия). При его приеме *per os* в форме медоксомила происходит гидролиз молекулы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ); прием пищи

на биодоступность не влияет. Современные достижения фармакогеномики позволяют оценивать интериндивидуальные особенности кинетики препаратов. Для олмесартана был проведен подобный анализ, представленный в марте 2013г японскими авторами [4]. Была изучена вариабельность гомолога карбоксиметиленбутенолидазы в ткани тонкой кишки и печени у 40 пациентов; обнаружена вариабельность содержания белка в кишечнике до 3,0, а в печени — до 4,1. Такие различия не оказывают существенного влияния на фармакокинетику препарата. Период полувыведения олмесартана 13 ч. Выводится с желчью несколько эффективнее, чем почками: 60% и 40%, соответственно. Следует отметить исследования [11], посвященные улучшению пероральной формы лекарственного средства.

Кроме антигипертензивного эффекта и свойств, характерных для блокады рецепторов АТ, олмесартан продолжает демонстрировать дополнительные преимущества. По новейшим данным, олмесартан в эксперименте тормозит рост рака поджелудочной железы; он улучшает функцию митохондрий, снижая степень перекисного окисления в тканях [2, 3]. Были показаны нефропротективные эффекты олмесартана против вызываемой фактором некроза опухоли альфа (ФНО α) дисфункции эндотелия (ЭД). Это происходит благодаря антиокислительному эффекту препарата [8]. Установлено, что олмесартан имеет преимущества в лечении сердечно-сосудистой

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +79166372978

e-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е. О. — кардиолог, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета].

патологии у лиц с наследственной склонностью к индукции артериальной гипертензии (АГ) поваренной солью, а также при диете с высоким содержанием жиров [5]. Сообщают о системном противовоспалительном эффекте олмесартана в его комбинации с амлодипином. В исследовании 276 пациентов с АГ установлено, что 12-месячный прием препарата приводит к снижению концентрации интерлейкина-7 (ИЛ-7), уровня глюкозы плазмы натощак и базального уровня инсулина [6]. При сравнении олмесартана с телмисартаном выявлено существенное снижение индекса НОМА-IR и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в группе (гр.) олмесартана среди пациентов с АГ и СД 2 типа (СД-2). Второй препарат не показал существенного влияния на эти показатели [7].

Большое количество дополнительных преимуществ позволяет рассчитывать на комплексное положительное действие олмесартана. Но все-таки его главный эффект — антигипертензивный. В данном случае, особую гр. составляют пожилые и престарелые больные. В 2010г опубликованы результаты крупного, многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования ESPORT (Antihypertensive Efficacy of Olmesartan medoxomil and Ramipril Treatment in elderly patients). В протокол были включены 1102 пациента в возрасте 65–89 лет с леченой и нелеченой АГ: систолическое артериальное давление (САД) при офисном измерении составляло 140–179 мм рт.ст., диастолическое (ДАД) — 90–109 мм рт.ст. После 2-недельного плацебо-периода отмыкания от предыдущей терапии пациенты были рандомизированы в гр. олмесартана 10 мг один раз в сут. и рамиприла 2,5 мг один раз в сут. Терапия продолжалась 12 нед., в течение которых дважды производилось титрование доз: на второй и шестой нед, если АД не достигало уровня $\leq 140/90$ мм рт.ст. у пациентов без СД и 130/80 мм рт.ст.— у больных СД. Проводилось также суточное мониторирование давления (СМАД). Исследование выявило значительные преимущества АРА II — олмесартана, перед ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) рамиприлом. Достоверно ($p < 0,01$) САД в гр. олмесартана снизилось на 17,8 мм рт.ст., ДАД — на 9,2 мм рт.ст., тогда как в гр. рамиприла — на 15,7 и 7,7 мм рт.ст., соответственно. Частота нормализации АД в гр. олмесартана была 52,6%, рамиприла — 46,0% ($p < 0,05$). По данным СМАД улучшение было более выражено в гр. олмесартана. В среднем за сут. АД было ниже на 11/6,5 мм рт.ст., тогда как в гр. рамиприла на 9,0/5,4 мм рт.ст. Было отмечено, что действие олмесартана развивалось быстрее — антигипертензивный эффект был более выражен в течение первых 6 ч после приема препарата. Частота побочных эффектов (ПЭ) в гр. была одинаковой (3,6%). Авторы [9] заключают, что пожилым и старым пациентам с эссенциальной АГ олмесартан обеспечивает эффективный, пролонгированный, хорошо переносимый контроль АД.

Как было указано выше, олмесартан обладает положительным влиянием на системное воспаление и инсулинорезистентность (ИР). В конце 2012г опубликована информация о мета-анализе двух исследований этого препарата, в котором отдельно оценивалась его эффективность и безопасность среди больных с метаболическим синдромом (МС). Среди 1426 пациентов, вошедших в анализ, у 735 (51,5%) был выявлен МС: у 372 из гр. олмесартана и у 363 — рамиприла. Спустя 12 нед.

терапии у таких больных снижение АД в гр. олмесартана было более выраженным ($p < 0,05$), чем в гр. рамиприла — 17,0/9,6 мм рт.ст. и 14,7/8,4 мм рт.ст., соответственно. Целевые уровни АД у больных с МС достигались чаще в гр. олмесартана — 46,0% и 35,8% ($p < 0,01$). При оценке результатов СМАД у больных с МС также отмечены преимущества олмесартана перед рамиприлом: снижение среднесуточных амбулаторных уровней на 10,2/6,6 мм рт.ст. и 8,5/4,7 мм рт.ст. ($p < 0,01$), соответственно. Частота ПЭ в случае наличия МС в гр. олмесартана была ниже, чем у рамиприла — 2,4% и 2,8%, соответственно [10].

Подобная информация вкупе с данными о дополнительных полезных эффектах олмесартана позволяет предполагать его высокую экономическую выгоду в соотношении цена/эффективность. Испанскими учеными проведено подобное исследование и выявлено, что «цена за один мм рт.ст. АД», в случае использования олмесартана, ниже на 6,7%, чем при использовании валсартана и амлодипина [12]. Подобные результаты были получены при сравнении приверженности лечению и эффективности снижения АД у пациентов, принимавших различные блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и антагонисты кальция (АК). Лучшая приверженность приему препаратов была в гр., получавшей олмесартан. Наименьшей оказалась среднемесячная стоимость использования препаратов. В целом, наименьшей оказалась и частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [14].

Нельзя забывать, что главная цель терапии АГ — снижение смертности и инвалидизации, вызванных этим заболеванием. Отмечено, что среди антигипертензивных препаратов первой линии АРА II первого типа отличаются высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Прерывание функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связано с целым рядом преимуществ не только в плане контроля АД, но и для защиты от поражений органов-мишеней (ПОМ), и в целом для предотвращения ССС. Среди этого класса препаратов олмесартан обладает присущей классу хорошей переносимостью, а также собственными эффектами по снижению степени гипертрофии стенки артерий, роста атеросклеротической бляшки, микроальбуминурии [13]. Особо отмечают эффективность препарата при сочетании его с АК или диуретиками (Д) в контроле тяжелой, резистентной к терапии АГ [15].

Изучен механизм защиты от ПОМ — сердца [16]. Указывают, что сигнальный механизм Notch1 отвечает за адаптацию к стрессу. Он активируется в случае хронического повышения постнагрузки на миокард. Обнаружено, что олмесартан, использованный в исследовании как представитель класса АРА, активирует DLL4/Notch1-путь, который препятствует развитию гипертрофии стенки левого желудочка, несмотря на постоянную перегрузку [16].

Сообщают о выраженных преимуществах добавления олмесартана к антигипертензивной терапии пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Авторы обращают внимание на то, что ночное повышение АД, в отличие от дневного, которое обычно обнаруживается, наиболее опасно в плане ПОМ и развития ССС. Тем более это важно для людей, страдающих почечной патологией. В исследовании больным ХБП к терапии АГ в случайном порядке были добавлены олмесартана медоксомил или

какой-либо препарат из класса ИАПФ. Период лечения был 16 нед. Терапия олесартаном привела к значительному и достоверно более выраженному снижению АД, а также к меньшей степени микропротеинурии. Отношение «до/после лечения» в гр. олесартана и контрольных препаратов было 0,72 и 1,45 для общего белка мочи ($p=0,03$), 0,73 и 1,50 для альбумина ($p=0,005$), 0,87 и 1,48 для коллагена IV ($p=0,014$), соответственно. Такие данные позволяют утверждать, что олесартан дает более полный контроль АД, а также замедляет прогрессирование снижения функции почек при ХБП [18].

Кроме ночного повышения АД, большую опасность представляет ранняя утренняя АГ. Особое внимание уделяется гр. «высокого риска»: страдающим СД, ожирением, ишемической болезнью сердца, с анамнезом инсульта, а также лицам негроидной расы. Авторы провели анализ ряда исследований олесартана и его сочетанного применения с гидрохлортиазидом (Гхт) и амлодипином, в которых применялся СМАД. Ими установлено, что терапия, в основе которой олесартана медоксомил, позволяет контролировать АД 24 ч в сут., препятствуя его повышению в ранние утренние часы. Такие результаты получены и для больных высокого риска, а также с резистентной к терапии АГ [19].

Приводятся промежуточные результаты крупного, многоцентрового исследования олесартана HONEST (Home blood pressure measurement with Olmesartan Naive patients to Establish Standard Target blood pressure)

с участием 22162 больных АГ. Его главной целью было изучение домашнего измерения АД, как более достоверного показателя. Включались пациенты, не принимавшие олесартан ранее. Терапия продолжалась 16 нед. В начале участия утреннее АД в среднем у пациентов составляло 151,6/87,1 мм рт.ст., вечернее — 144,3/82,8 мм рт.ст., тогда как в кабинете врача оно было в среднем 153,6/87,1 мм рт.ст. После 4-месячной терапии утреннее АД было 135,0/78,8 мм рт.ст., вечернее — 129,7/74,7 мм рт.ст., а в кабинете врача — 135,6/77,6 мм рт.ст. Исследование пока не закончено: ожидается информация о событиях периода наблюдения [20].

Не канули в лету еще те времена, когда бытовало представление о показании к назначению АРА «при развитии сухого кашля на ИАПФ». Сегодня можно наконец утверждать, что этот класс препаратов занял заслуженное место в терапии целого ряда заболеваний. Большое количество дополнительных эффектов, хорошая переносимость и высокая эффективность могут в будущем сделать эти препараты номером один в терапии как АГ, так и СН. Среди них выделяется олесартан, показавший преимущества в сравнении с ИАПФ и даже в сравнении с препаратами из своего же класса. Его 24-часовой профиль действия, ряд дополнительных влияний на воспаление, состояние сосудистой стенки, ИР, его нефропротективный эффект делают олесартан средством выбора для большинства пациентов, в т.ч. пожилого и старческого возрастов.

Литература

1. Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 2013; 65 (2): 809–48.
2. Masanume A, Hamada S, Kikuta K, et al. The angiotensin II type I receptor blocker olmesartan inhibits the growth of pancreatic cancer by targeting stellate cell activities in mice. *Scand J Gastroenterol* 2013, Mar 11. Online
3. Takada S, Kinugawa S, Hirabayashi K, et al. Angiotensin II Receptor blocker improves the lowered exercise capacity and impaired mitochondrial function of the skeletal muscle in type 2 diabetic mice. *J Appl Physiol* 2013; Jan 17. Online
4. Ishizuka T, Rozenhal V, Fischer T, et al. Interindividual variability of carboxy methylene butenolidase homolog, a novel olmesartan medoxomil hydrolase, in human liver and intestine. *Drug Metab Dispos* 2013; Mar 7. Online
5. Kosaka S, Pelisch N, Rahman M, et al. Effects of angiotensin II AT 1 receptor blockade on high fat diet — induced vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in Dahl salt-sensitive rats. *J Pharmacol Sci* 2013; 121 (2): 95–102.
6. Derosa G, Cicero AF, Carbone A, et al. Variation of some inflammatory markers in hypertensive patients after 1 year of olmesartan/amlodipine single pill combination compared with olmesartan or amlodipine monotherapies. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7 (1): 32–9.
7. Arai T, Okada Y, Mori H, et al. Antihypertensive and metabolic effects of high-dose olmesartan and telmisartan in type 2 diabetes patients with hypertension. *Endocr J* 2013; Jan 10. Online
8. Izhawa Y, Ischizawa K, Sakurada T, et al. Angiotensin II receptor blocker improves tumor necrosis factor- α induced cytotoxicity via antioxidative effect in human glomerular endothelial cells. *Pharmacology* 2012; 90: 324–31.
9. Malacco E, Omboni S, Volpe M, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertension* 2010; 28: 2342–50.
10. Omboni S, Malacco E, Mallion JM, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly mild to moderate essential hypertensive patients with or without metabolic syndrome. *Drugs Aging*, 2012; 29: 981–92.
11. Singh S, Pathak K, Ball V. Product development studies on surface-adsorbed nano emulsion of olmesartan medoxomil as a capsular dosage form. *AAPS PharmSciTech* 2012; 13: 1212–21.
12. Garcia Ruiz AL, Divison Garrote JA, Garcia-Agua Soier N, et al. Cost-effectiveness analysis of fixed dose antihypertensive drugs. *Semergen* 2013; 39: 77–84.
13. de la Sierra A, Volpe M. Olmesartan-based therapies: an effective way to improve blood pressure control and cardiovascular protection. *J Hypertens* 2013 Mar 31; suppl 1: 13–7.
14. Ferrario CM, Panjabi S, Buzinec P, et al. Clinical and economic outcomes associated with amlodipine / renin-angiotensin system blocker combinations. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7 (1): 27–9.
15. de la Sierra A. Difficult-to-control hypertension: effects of olmesartan-based combination therapies. *J Hypertens* 2013 Mar 31; suppl 1: 1–2.
16. You J, Wu J, Jiang G, et al. Olmesartan attenuates cardiac remodeling through DLL4 / Notch 1 pathway activation pressure overload mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61 (2): 142–51.
17. Imazumi S, Miura SI, Yahiro E, et al. Class- and molecule-specific differential effects of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Curr Pharm Des* 2012; Nov 21. Online
18. Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T, et al. The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2013; 36 (3): 262–9.
19. Chrysant SG, Germino FW, Neutel JM. Olmesartan medoxomil-based antihypertensive therapy evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: efficacy in high-risk patient subgroups. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12 (6): 375–89.
20. Saito I, Kario K, Kushiro T, et al. Rationale, study design, baseline characteristics and blood pressure at 16 weeks in the HONEST study. *Hypertens Res* 2013; 36 (2): 177–82.

Эхокардиография при инфаркте миокарда правого желудочка

Айрапетян Г. Г.¹, Адамян К. Г.²

¹Медицинский центр «Эребуни»; ²Институт Кардиологии, Ереван, Республика Армения

В настоящем обзоре представлены соответствующие проекции двухмерной эхокардиографии для исследования правого желудочка (ПЖ) и его структуры. Для количественной оценки глобальной функции ПЖ представлены следующие параметры: фракция укорочения выносящего тракта ПЖ, фракция изменения площади сечения ПЖ, систолическое смещение трикуспидального кольца, индекс Tei ПЖ. Также описаны методы определения этих параметров, их преимущества и ограничения.

Ключевые слова: правый желудочек, эхокардиография, инфаркт миокарда, глобальная функция.

Поступила 21/01–2013

Принята к публикации 23/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 58–62

Echocardiography in right ventricular myocardial infarction

Hayrapetyan H. G.¹, Adamyan K. G.²

¹Erebuni Medical Centre; ²Cardiology Institute, Yerevan, Armenia

This paper presents the views on two-dimensional (2D) echocardiography (EchoCG) in the assessment of right ventricular (RV) structure and function. In order to quantitatively assess the RV global function, the following parameters can be used: RV outflow tract shortening fraction, RV fractional area change, tricuspid annular plane systolic excursion, and Tei index. For these parameters, their assessment methods, as well as their strengths and limitations, are discussed.

Key words: right ventricle, echocardiography, myocardial infarction, global function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 58–62

Правый желудочек (ПЖ) играет важную роль в клинике и прогнозе у больных с сердечно-легочной патологией. Однако, по различным причинам, не всегда возможна адекватная оценка функции ПЖ. В клинической практике нередко пропускается диагностика инфаркта миокарда (ИМ) ПЖ из-за недостаточного внимания к его исследованию.

ПЖ расположен прямо за грудиной, кпереди от левого желудочка (ЛЖ). Масса миокарда (ММ) ПЖ составляет ~1/6 от ММ ЛЖ. При идентичном ударном объеме (УО) и частоте работы ПЖ составляет 25% от работы ЛЖ, что объясняется низкой резистентностью легочной сосудистой системы [1, 2]. Стенка ПЖ тоньше (3–5 мм) стенки ЛЖ. ПЖ имеет форму полумесяца. Анатомически, структурно и функционально он разделяется на две части — приносящий и выносящий тракты (ПТПЖ и ВТПЖ), которые разделены толстой внутриполостной мышечной полоской (crista supraventricularis). Второй внутрижелудочковый пучок (модераторный пучок) находится в ВТ ПЖ и соединяет межжелудочковую перегородку (МЖП) и переднюю стенку ПЖ. Верхушечная часть ПЖ трабекулирована и сравнительно малоподвижна. Функциональное состояние ПЖ находится также под прямым воздействием ЛЖ и обусловлено межжелудочковым взаимодействием. МЖП, перикард, общие мышечные волокна играют важную роль в передаче силы сократимости от ЛЖ к ПЖ во время сердечного цикла [3].

Около 1/3 давления, генерированного в ПЖ, обусловлено его сократимостью [4]. МЖП в норме функционирует как часть ЛЖ и “аркообразно” внедряется в ПЖ. При перегрузке ПЖ давлением или объемом движение МЖП реверсирует, и она функционирует как часть ПЖ.

Общеизвестно, что ПЖ полностью кровоснабжается из системы правой коронарной артерии (ПКА). Передняя межжелудочковая или нисходящая КА дает маленькие проксимальные ветви к ВТ и верхушечной части ПЖ. У большинства людей (~60%) правый доминантный тип коронарного кровообращения. Это значит, что ПКА кровоснабжает также нижнюю часть МЖП и нижнезаднюю стенку ЛЖ через заднюю нисходящую КА и заднебоковые левожелудочковые ветви. В ~25% случаев эти участки кровоснабжаются огибающей КА (ОКА) (левый доминантный тип). В остальных 15% кровоснабжение вышеуказанных участков осуществляется кодоминантно ОКА и ПКА. Поэтому ИМ ПЖ вследствие окклюзии ПКА, как правило, сопровождается ИМ нижней стенки ЛЖ. Изолированная окклюзия недоминантной ПКА приводит к изолированному ИМ ПЖ. Вовлечение миокарда ПЖ (верхушка и/или ВТПЖ) может иметь место также при окклюзии передней межжелудочковой КА, но оно очень редко бывает клинически значимым. ИМ нижней стенки, обусловленный окклюзией ОКА, не поражает ПЖ.

Литературные данные по частоте ИМ ПЖ колеблются в широких пределах. По данным патологоанатомических исследований, вовлечение миокарда ПЖ имеет

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +37491 505005, +37493 555050

E-mail: cardioerebouni@yahoo.com

[Айрапетян Г. Г.* — к. м. н., заведующий отделением неотложной кардиологии медицинского центра, Адамян К. Г. — академик НАН Республики Армения, научный руководитель отделения инфаркта миокарда].

место в 24–90% случаев ИМ нижней стенки [5, 6]. Клинические проявления ИМ ПЖ наблюдаются у 15–20%, выраженное поражение ПЖ — у 3–8% этих больных [7]. Эхокардиографические (ЭхоКГ) исследования показали, что в 40% случаев у больных ИМ нижней стенки вовлекается ПЖ [8]. Истинная частота изолированного ИМ ПЖ неизвестна. Принято считать, что при наличии гипертрофии миокард ПЖ более подвержен ишемизации.

Эхокардиографическая диагностика ИМ ПЖ

ЭхоКГ, как неинвазивный, доступный, относительно недорогой и без побочных эффектов (ПЭ) метод, является средством выбора при исследовании морфологии и функции ПЖ, хотя нередко ее проведение затруднено из-за сложной геометрии и трабекуляции ПЖ, его расположения в грудной клетке [9]. Практические протоколы ЭхоКГ часто включают ограниченное количество изображений ПЖ и редко — количественную оценку или региональный анализ функции ПЖ [10, 11]. Практическое руководство Американского общества эхокардиографии — American Society of Echocardiography (ASE) по ЭхоКГ оценке ПЖ у взрослых рекомендует исследовать ПЖ, используя множественные ЭхоКГ окна и сечения [12]. По этим рекомендациям ЭхоКГ заключение должно отражать оценку, основанную на качественных и количественных параметрах, включая размеры ПЖ, правого предсердия (ПП), хотя бы один из показателей систолической функции ПЖ, систолическое давление в легочной артерии (ЛА), давление в ПП. В определенных случаях бывает необходимо также определение дополнительных параметров, таких как диастолическое давление в ЛА, оценка диастолической функции ПЖ.

Специалисты по ЭхоКГ долгое время применяли качественный (визуальный) подход для начальной оценки глобальной и региональной функций ЛЖ. Несмотря на определенные ограничения, этот подход позволял диагностировать ИМ ЛЖ с высокой степенью достоверности. Более того, существует высокая корреляция между региональным нарушением сократимости стенки и локализацией коронарной окклюзии. Это основа 17-сегментной модели ЛЖ, адаптированной для ультразвукового исследования (УЗИ) сердца [13]. Качественная оценка ЛЖ подразумевает использование множественных ЭхоКГ окон, что позволяет визуализировать каждый сегмент больше, чем в одном сечении [14–16]. Регистрация нарушения региональной сократимости стенки больше чем в одной проекции

увеличивает достоверность диагностики региональной дисфункции.

Такой же подход может быть применен и к ПЖ. Во многих ЭхоКГ исследованиях оценка ПЖ ограничивается четырехкамерной верхушечной проекцией. Однако по рекомендациям ASE рутинное двухмерное ЭхоКГ исследование ПЖ должно включать указанные в таблице 1 и рисунке 1 проекции:

Сегментарный подход к ПЖ важен особенно, когда наряду с нарушением глобальной сократимости имеет место также нарушение региональной сократимости, что характерно, например, для ИМ ПЖ и аритмогенной дисплазии ПЖ (АДПЖ). При этом определены четыре сегмента ПЖ: ВТПЖ (в типичных случаях кровоснабжается ветвями левой передней нисходящей артерии) и передняя, боковая и нижняя (диафрагмальная) свободные стенки (все кровоснабжаются из системы ПКА: передняя и боковая стенки — по ветви острого края, нижняя стенка — по задней нисходящей КА). Однако нет стандартизированной дифференциации сегментов на апикальные и базальные.

Парастеральное сечение ПТПЖ демонстрирует переднюю и нижнюю стенки ПЖ и переднюю и заднюю створки трикуспидального клапана (ТК). Существует множество вариаций этого сечения, при которых МЖП визуализируется лучше нижней стенки ПЖ. Парастеральное сечение по длинной оси показывает ВТПЖ, тогда как парастеральное и субкостальное сечения по короткой оси — переднюю, боковую и нижнюю стенки ПЖ. Апикальное четырехкамерное сечение демонстрирует боковую стенку, а субкостальное четырехкамерное сечение — нижнюю стенку ПЖ.

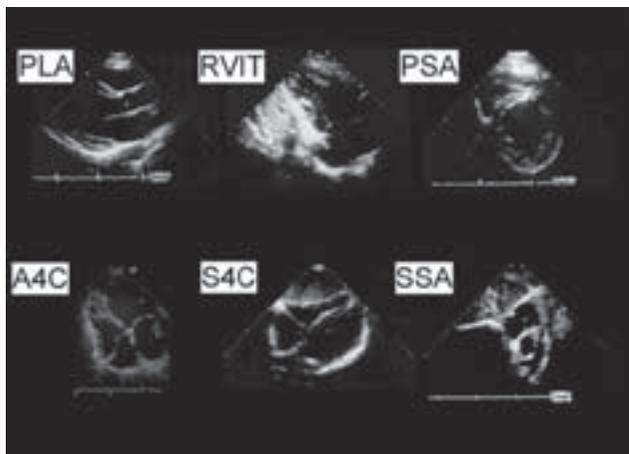
Таким образом, субкостальное четырехкамерное сечение не идентично апикальному четырехкамерному. Сегментарный подход к ПЖ важен также потому, что объем пораженного миокарда при ИМ ПЖ зависит от уровня окклюзии ПКА. Выраженная дисфункция ПЖ (с нарушением сократимости переднего, нижнего и бокового сегментов) в подавляющем большинстве случаев обусловлена окклюзией проксимальнее от первой ветви острого края [17]. При дисфункции с вовлечением переднего и нижнего сегментов окклюзия обычно располагается проксимальнее от второй маргинальной ветви, тогда как при вовлечении только нижнего сегмента — проксимальнее или дистальнее третьей маргинальной ветви. При отсутствии дисфункции ПЖ обструкция обычно дистальнее третьей маргинальной ветви. Не описана изолированная дисфункция ВТПЖ, передней или боковой стенок. Таким образом, нижняя стенка ПЖ

Таблица 1

Рекомендуемые ЭхоКГ сечения для оценки ПЖ

ЭхоКГ сечение	Рекомендуемые измерения
Парастеральное сечение по длинной оси	КДД ВТПЖ
Парастеральное сечение приносящего тракта ПЖ (модифицированная длинная ось)	Анатомия и функция ТК (задняя и передняя створки)
Проекция выносящего тракта ПЖ	Клапан ЛА
Парастеральное сечение по короткой оси на различных уровнях	КДД и КСД ВТПЖ, фракция укорочения ВТПЖ, индекс эксцентricности ЛЖ
Апикальное четырехкамерное сечение	Диаметры ПЖ по короткой и длинной оси, ССТК, ФИПС, ТК (передняя и септальная створки)
Субкостальные сечения (четырёхкамерное и по короткой оси)	Толщина свободной стенки ПЖ

Примечание: КДД — конечно-диастолический диаметр, КСД — конечно-систолический диаметр, ФИПС — фракция изменения площади сечения.



Примечание: PLA — парастеральное сечение по длинной оси, RVIT — ПТПЖ, PSA — парастеральное сечение по короткой оси, A4C — апикальное четырехкамерное сечение, S4C — субкостальное четырехкамерное сечение, SSA — субкостальное сечение по короткой оси.

Рис. 1 Стандартные сечения для двухмерной ЭхоКГ оценки ПЖ.

кровообращается от дистальной части системы ПКА и поражается как при проксимальной, так и дистальной окклюзии, тогда как передняя стенка — только при проксимальной окклюзии ПКА. Этот факт имеет важное значение для ЭхоКГ диагностики ИМ ПЖ. Например, при ограничении ЭхоКГ исследования апикальным четырехкамерным сечением лоцируется только боковая стенка ПЖ, и можно не обнаружить ИМ ПЖ, когда инфаркт-зависимая окклюзия располагается дистально и нарушение сократимости ограничивается нижней стенкой. Поскольку трудно лоцировать нижнюю стенку в сечениях по короткой оси, субкостальное четырехкамерное и сечение ПТПЖ обязательны для его исследования.

Количественная оценка глобальной функции ПЖ

Предложено несколько методов для количественной оценки глобальной функции ПЖ, однако ни один из них не используется широко в клинических условиях. В настоящее время применяются следующие методы двухмерной ЭхоКГ для оценки функции ПЖ:

Фракция укорочения ВТПЖ (ФУВТ) (Outflow tract shortening fraction): определяется в парастеральном сечении по короткой оси на уровне основания сердца. ФУВТ просчитывается по формуле:

$$\text{ФУВТ (\%)} = (\text{КДДВТ} - \text{КСДВТ}) / \text{КДДВТ}$$

КДДВТ — конечно-диастолический диаметр ВТПЖ

КСДВТ — конечно-систолический диаметр ВТПЖ

ФУВТ хорошо коррелирует с продольной функцией, градиентом легочного давления и градиентом давления ПЖ/ПП [18]. Однако требуется большая аккуратность при измерениях, от чего зависит достоверность результата.

Фракция изменения площади сечения ПЖ (ФИПС) (Fractional area change): этот показатель легко определяется в апикальном четырехкамерном сечении. В конце систолы и диастолы в плоскости трикуспидального кольца проводится прямая линия, от которой очерчивается граница эндокарда. ФИПС просчитывается по формуле:

$$\text{ФИПС (\%)} = (\text{КДП} - \text{КСП}) / \text{КДП}$$

КДП — конечно-диастолическая площадь, КСП — конечно-систолическая площадь.

По рекомендациям ASE ФИПС <30% указывает на систолическую дисфункцию ПЖ [12]. ФИПС имеет хорошую корреляцию с ФВ ПЖ, определенной магнитно-резонансной томографией (МРТ) и имеет прогностическое значение для больных ИМ и легочной гипертензией (ЛГ) [19–21]. Основное ограничение связано с необходимостью иметь хорошее очертание границ эндокарда, что может быть затруднено при трабекуляции ПЖ.

Систолическое смещение трикуспидального кольца (ССТК) (Tricuspid annular plane systolic excursion — TAPSE): показано, что это хороший показатель для оценки продольной функции ПЖ и отражает степень систолического движения латеральной части трехстворчатого кольца к верхушке [2]. По данным литературы ССТК имеет хорошую корреляцию с ФВ ПЖ, определенной при скинтиграфии [22]. Его можно легко оценить при апикальном четырехкамерном сечении, используя двухмерный или М-режимы. При М-режиме курсор направляется от верхушки к латеральной части трикуспидального кольца. В норме его смещение в сторону верхушки >2 см [23]. По рекомендациям ASE ССТК <16 мм ассоциируется с систолической дисфункцией ПЖ [12]. При остром ИМ ПЖ оно снижается и может служить маркером плохого прогноза [24, 25]. По данным ССТК ≤14 мм при остром ИМ ЛЖ нижней локализации ассоциируется с увеличением госпитальной смертности [26]. ССТК — простой при применении метод, но он имеет свои ограничения: оценка ограничена продольной функцией свободной стенки ПЖ, не учитывая вклад МЖП и ВТПЖ [27]. Осторожность должна быть проявлена при интерпретации этого показателя у больных, перенесших операцию на сердце [28]. Тем не менее, ASE рекомендует применять ССТК рутинно как простой метод оценки функции ПЖ.

Индекс производительности миокарда (ИПМ) (the myocardial performance index) или индекс Tei первоначально описанный для ЛЖ может быть адаптирован также для ПЖ. Этот показатель отличается от предыдущих тем, что характеризует больше физиологические, чем структурные особенности и является параметром оценки глобальной функции, отражающий как систолу, так и диастолу. Индекс просчитывается при импульсно-волновой доплер-ЭхоКГ по следующей формуле:

$$\text{Индекс Tei} = (\text{ВИС} + \text{ВИР}) / \text{ВВ}, \text{ где}$$

ВИС — время изоволюметрического сокращения, ВИР — время изоволюметрического расслабления, ВВ — время выброса.

В отличие от левых отделов сердца, где эти временные интервалы можно определять в течение одного сердечного цикла из-за возможности лоцировать митральный и аортальный клапаны в одной и той же проекции, для определения индекса Tei ПЖ необходимы два разных сердечных цикла. Так как обычно, ввиду диспозиции ТК и клапана ЛА трудно одновременно записывать трикуспидальный приток и легочный отток, практикуется последовательная запись кровотоков на обоих клапанах. ВВ можно определять в парастеральном сечении по короткой оси на уровне клапана ЛА, а ВИС и ВИР — на основании кровотока на ТК. Для взрослых значение индекса Tei ≤0,3 считается нормой, а увеличивается при патологиях, приводящих к дисфункции ПЖ [29]. По рекомендациям ASE ИПМ ПЖ >0,4 при импульсно-волновой доплер-ЭхоКГ и >0,55 при тканевой доплерографии свидетельствует о снижении глобальной функции ПЖ [12]. При ИМ ПЖ ИПМ повышается до ≥0,5

[30–32]. Высокое значение ИПМ ПЖ при остром ИМ ЛЖ нижней локализации ассоциируется с достоверным увеличением госпитальной смертности [33]. По данным литературы ИПМ хорошо коррелирует с легочными давлениями [34]. Его можно использовать для идентификации ранней дисфункции ПЖ при ИБС и других патологиях [35, 36]. Применение этого параметра ограничено при псевдонормализации ИПМ при повышении давления в ПП [12, 29]. Повышенное давление в ПП приводит к укорочению ВИР, что в свою очередь — к снижению индекса Tei.

Заключение

Только в последние два десятилетия, после признания ключевой роли ПЖ в развитии различных патологий, стали уделять должное внимание исследованию ПЖ [37–41]. ПЖ имеет большое влияние на прогноз у больных ЛГ, ИМ с вовлечением ПЖ, дисфункцией ЛЖ [41,

42]. ИМ ПЖ, как правило, ассоциируется с ИМ ЛЖ нижней локализации. Изолированный ИМ ПЖ встречается редко. В клинической практике зачастую пропускается диагностика ИМ ПЖ из-за его недостаточного исследования. ЭхоКГ является неинвазивным методом выбора для исследования ПЖ при остром ИМ, но практические протоколы ЭхоКГ часто включают ограниченное количество изображений ПЖ и редко — количественную оценку. Функцию ПЖ можно оценивать только после его исследования в множественных проекциях. Предложен ряд параметров М- и двухмерной ЭхоКГ для количественной оценки глобальной функции миокарда ПЖ. В клинической практике применяется комбинация этих параметров, поскольку каждый из них дает частичную информацию о состоянии ПЖ. Новейшие, в т.ч. 3D ЭхоКГ показатели могут улучшить исследование ПЖ и увеличить информацию о его структурно-функциональном состоянии.

Литература

1. Voelkel NF, Leinwand LA, Barst RJ, et al. Right Ventricular Function and Failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure, in Circulation 2006; 1883–91.
2. Jurcut R, La Gerche A, Vassile S, et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? Eur J Echocardiogr 2010; 11: 81–96.
3. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. Prog Cardiovasc Dis 1998; 40: 289–308.
4. Yamaguchi S, Li KS, Zhu D, S et al. Comparative significance in systolic ventricular interaction. Cardiovasc Res 1991; 25: 774–83.
5. Anderson HR, Nielsen D. Right ventricular infarction: frequency, size, and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. JACC 1987; 10 (6): 1223–32.
6. Isner JM. Right ventricular infarction complicating left ventricular infarction secondary to coronary artery disease. Frequency, location, associated findings and significance from analysis of 236 necropsy patients with acute or healed myocardial infarction. Am J Cardiol 1978; 42 (6): 885–94.
7. Kinch JW. Right ventricular infarction. N Engl J Med 1994; 330 (17): 1211–7.
8. D'Arcy B. Twodimensional echocardiographic features of right ventricular infarction. Circulation 1982; 65: 167–73.
9. Greil GF, Razavi R, Miller O. Imaging the right ventricle: non-invasive imaging. Heart 2008; 94: 803–8.
10. Herzog E. Echocardiography in acute coronary syndrome: diagnosis treatment and prevention. 2009.
11. Lindqvist P, Henein M. Echocardiography in the assessment of right heart function. Eur J Echocardiogr 2008; 9 (2): 225–34.
12. Rudski LG, Afilalo J, Hua L, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23 (7): 685–713; quiz 786–8.
13. Cerqueira MD, Weissman N, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002; 105 (4): 539–42.
14. Foale R, McKenna W, Kleibenne A, et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. Br Heart J 1986; 56: 33–44.
15. Ho SY. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. Heart 2006; 92: i2–13.
16. Lang RM, Devereux RB, Flachskampf FA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Eur J Echocardiogr 2006; 7: 79–108.
17. Gemayel CY, Fowler LA, Kiernan FJ, et al. In vivo correlation of the site of right coronary artery occlusion and echocardiographically defined right ventricular infarction. Circulation 2000; 102: II-542.
18. Lindqvist P, Henein M, Kazzam E. Right ventricular outflow-tract fractional shortening: an applicable measure of right ventricular systolic function. Eur J Echocardiogr 2003; 4: 29–35.
19. Anavekar NS, Skali H, Khong RY, et al. Two dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. Echocardiography 2007; 24: 452–6.
20. Anavekar NS, Bourgoun M, Ghali JK, et al. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction (from the VALIANT ECHO study). Am J Cardiol 2008; 101: 607–12.
21. Zornoff LAM, Pfeffer MA, John Sutton M, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. JACC 2002; 39: 1450–5.
22. Kaul S, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. Am Heart J 1984; 107: 526–31.
23. Ryding A. Essential echocardiography. 2010: Elsevier Health Sciences.
24. Alam M, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function inpatients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. Am Heart J 2000; 139: 710–5.
25. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2002; 90 (7): 778–81.
26. Hayrapetyan H, Adamyan K. Tricuspid annular plane systolic excursion in acute left ventricular inferior myocardial infarction with ST segment elevation: prognostic importance and influence on ergometric parameters. Medical Science of Armenia 2011; 1: 80–7. Russian (Айрапетян ГГ, Адамьян К. Систолическое смещение трикуспидального кольца при остром нижнем инфаркте миокарда левого желудочка с элевацией сегмента ST: прогностическое значение и влияние на эргометрические параметры. Медицинская Наука Армении 2011; 1: 80–7).
27. Coghlan JG. How should we assess right ventricular function in 2008? Eur Heart J Suppl 2007; 9: H22–8.

28. Giusca S, Scheurwegs C, D'hooge J, et al. Deformation imaging describes RV function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring (TAPSE). *Heart* 2010.
29. Tei C, Hodge DO, Bailey KR, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838–47.
30. Chockalingam A, Alagesan R, Subramanian T. Myocardial performance index in evaluation of acute right ventricular myocardial infarction. *Echocardiography* 2004; 21: 487–94.
31. Miller J, Poulsen SH, Appleton CP, et al. Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14 (4): 249–55.
32. Yoshifuku S, Takasaki K, Yuge K, et al. Pseudonormalized Doppler total ejection isovolume (Tei) index in patients with right ventricular acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 527–31.
33. Hayrapetyan H. Combined Tei index of both ventricles as a prognostic marker in acute left ventricular inferior ST segment elevated infarction. *Medical Science of Armenia* 2011; 2: 91–100. Russian (Айрапетян ГГ, Суммарный индекс Tei обоих желудочков как маркер прогноза при остром инфаркте миокарда левого желудочка нижней локализации с элевацией сегмента ST. *Медицинская Наука Армении*, 2011; 2: 91–100.
34. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, et al. Right ventricle Tei-index: A tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8 (5): 317–21. Epub 2006 Jul 17.
35. Eidem BW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 654–8.
36. Eidem BW, Tei C., O'Leary PW, et al. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 849–56.
37. La Gerche A, Mooney DJ, Maclsaac AI, et al. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart* 2008; 94: 860–6.
38. Davlouros PA, Webb G, Gatzoulis MA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart* 2006; 92: i27–38.
39. Voelkel NF, Leinwand LA, Barst RJ, et al. Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation* 2006; 114: 1883–91.
40. D'Alonzo GE, Ayres SM, Bergofsky EH, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
41. Juilliere Y, Feldmann L, Grentzinger A, et al. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl* 1997; 18: 276–80.
42. Chin KM, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 13–8.

Новая комбинация, обладающая свойствами ингибирования кишечной абсорбции холестерина и подавления синтеза эндогенного холестерина, с противовоспалительным и гепатопротекторным эффектами

Оганов Р. Г., Чернова С. И., Горбачева В. Ю.

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

Гиперхолестеринемия (ГХС) и сосудистое воспаление являются основными мишенями терапевтического воздействия при атеросклерозе. В статье обсуждаются результаты проведенных исследований по изучению влияния нового класса физиологически активных веществ — полипиренилфосфатов и β -ситостероидов, на показатели липидного спектра и содержание провоспалительных цитокинов у больных с ГХС и низким, умеренным кардиоваскулярным риском. Применение полипиренилфосфатов и фитостероидов позволяет добиться статистически значимых измене-

ний липидного статуса и нормализации иммунологических и воспалительных показателей.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, нарушение липидных показателей, провоспалительные цитокины, полипиренилфосфаты, фитостероиды.

Поступила 29/05-2013

Принята к публикации 31/05-2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 63-67

A new combination inhibits intestinal cholesterol absorption, suppresses endogenous cholesterol synthesis, and demonstrates anti-inflammatory and hepatoprotective effects

Oganov R. G., Chernova S. I., Gorbacheva V. Yu.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Hypercholesterolemia (HCH) and vascular inflammation are the main therapeutic targets in atherosclerosis. The paper discusses the results of the studies which have focussed on the effects of a new class of physiologically active substances (polyphenols and β -sitosterols) on lipid profile and pro-inflammatory cytokines in HCH patients with low to moderate cardiovascular risk. Polyphenol phosphates and phytosterols

could help to achieve significant changes in lipid profile and normalisation of immunologic parameters.

Key words: atherosclerosis, inflammation, dyslipidaemia, pro-inflammatory cytokines, polyphenol phosphates, phytosterols.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 63-67

В начале XX века экспериментальные исследования Н. Н. Аничкова и С. С. Халатова дали основания утверждать, что без холестерина (ХС) нет атеросклероза. Во второй половине XX века во многом благодаря эпидемиологическим исследованиям, первыми из которых были Фремингемское и Seven Countries study (7 стран) [1, 2], было показано, что без широкого распространения гиперхолестеринемии (ГХС) среди населения нет эпидемии заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Появление в клинической практике препаратов, эффективно снижающих уровень ХС крови, в первую очередь статинов, еще раз подтвердило большое значение ХС в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важность коррекции ГХС.

В настоящее время основным классом препаратов, широко используемых в клинической практике для коррекции ГХС, являются статины, возможности которых подробно освещены в международных [3] и отечественных [4] рекомендациях. Однако в реальной клинической практике они используются недостаточно, в неадекватных дозах и часто не приводят к достижению целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности

(ХС ЛНП) [5]. В подобных случаях рекомендуется увеличивать дозу статинов, что повышает риск побочных эффектов (ПЭ), или использовать комбинированную терапию, добавляя к статинам ингибитор кишечной абсорбции ХС. До настоящего времени в России был только один импортный препарат такого механизма действия — эзетимиб. Сегодня в России разработан и начал использоваться в клинической практике оригинальный комбинированный препарат, содержащий β -ситостерин и полипиренилфосфаты (СитоПрен[®], ООО ФАРМАПРЕН, Россия), который снижает всасывание ХС в кишечнике, подавляет синтез эндогенного ХС в организме и одновременно обладает противовоспалительным и гепатопротекторным эффектами. Первые клинические исследования этого нового препарата дают основания предполагать, что он может найти свое место в коррекции умеренной ГХС, а также в комбинации со статинами. Полезными могут быть и его плейотропные эффекты: гепатопротекторный, иммуномодулирующий и др.

Механизмы действия СитоПрена[®] обусловлены входящими в его состав компонентами. Полипиренилы или полиизопиренилоиды — это химические вещества,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (985) 211-46-81

e-mail: vctgor@yahoo.com

[Оганов Р. Г. — руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, главный научный сотрудник, Чернова С. И. — д.м.н., директор многопрофильного медицинского центра ООО «Медколлегия», г. Москва, Горбачева В. Ю.* — к.м.н., генеральный директор ООО «ФАРМАПРЕН»].

обладающие уникальной физиологической активностью, позволяющей оказывать многогранное воздействие на функционирование организма человека и млекопитающих как в норме, так и при патологии. Изопреноидные спирты имеют общую формулу и состоят из более чем 4 изопреновых звеньев, соединенных по принципу “голова к хвосту”. Полиизопреноиды присутствуют во всех живых организмах, от бактерий до человека. Длина цепи полипренолов может варьировать от 5 до 40 изопреновых звеньев, составляя для большинства организмов 10–20 изопреновых звеньев. Основным потенциальным источником полипренолов является древесная зелень хвойных растений. Функционально активными являются фосфорилированные формы полипренолов, которые составляют ~1% от суммы пренил-содержащих производных. Помимо полипренолов и их фосфатов в состав препарата входит родственный им стероидный спирт β -ситостерин, принадлежащий к классу фитостерина. Имеются многочисленные данные о том, что полиизопреноиды обладают выраженной противовоспалительной активностью, и их эффекты проявляются на различных звеньях воспалительного каскада [7–10].

На традиционной модели острого экссудативного воспаления — отеке лап крыс, индуцированном каррагинаном, полипренолы продемонстрировали противовоспалительную активность, незначительно уступающую препарату контроля индометацину.

На различных моделях *in vitro* и *in vivo* установлено, что полипренолы оказывают дозозависимое ингибирующее воздействие на активность 5- и 15-липоксигеназ (5-ЛПГ и 15-ЛПГ), основных ферментов липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, который приводит к образованию лейкотриенов, липоксинов и других биологически активных веществ, регулирующих воспалительные реакции. Фермент 5-ЛПГ катализирует первые два шага метаболизма арахидоновой кислоты в лейкотриены, тогда как липоксигены образуются из арахидоновой кислоты в результате последовательного действия двух липоксигеназ — 15-ЛПГ и 5-ЛПГ [6]. Лейкотриен В₄ и липоксин А₄ являются мощными факторами хемотаксиса; взаимодействуя с рецепторами, они стимулируют движение лейкоцитов в область воспаления и секрецию ими лизосомальных ферментов. Липоксигены, являясь одними из наиболее мощных провоспалительных агентов, обладают выраженным вазоактивным действием — стимулируют сужение коронарных артерий (КА), способствующее развитию ишемии миокарда даже в отсутствие атеросклеротического поражения КА. Липоксигены обладают выраженным тромбогенным потенциалом. Вызывая вторичное повреждение клеток и межклеточных структур, лейкотриены и липоксигены являются мощным фактором хронизации воспалительного ответа.

Доказано ингибирующее действие полиизопреноидов на активность 5-ЛПГ нейтрофилов периферической крови здоровых доноров. В суспензионной культуре достоверный ингибирующий эффект, оцениваемый по продукции лейкотриенов, отмечается уже при концентрации 5 мкг/мл. При изучении воздействия полипренолов на активность 15-ЛПГ было установлено, что при концентрации 80 мкг/мл активность фермента падает в 2 раза [6].

Выявлена способность полиизопреноидов выступать в качестве физиологического контррегулятора фактора ингибирования миграции макрофагов (Macrophage migration inhibitory factor, MIF) — важнейшего

провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в патогенезе системного воспалительного ответа. Он образуется активированными Т-клетками, предотвращает миграцию активированных макрофагов из области воспаления, таким образом, увеличивая популяцию макрофагов в этих участках. Поскольку макрофаги играют решающую роль в патогенезе атеросклеротического поражения, блокада MIF приводит к уменьшению выраженности воспалительного ответа и прогрессирования атеросклероза.

Контррегулирующее действие полипренилфосфатов на активность MIF доказана на многих моделях асептического и инфекционного воспаления. Введение инфицированным вирусом клещевого энцефалита мышам препарата на основе фосфорилированных полиизопреноидов привело к значительному подавлению продукции MIF. Интрацеребральное введение антител к MIF зараженным вирусом клещевого энцефалита мышам вызывало существенное снижение показателя летальности — до 26% по сравнению с контролем, и увеличение средней продолжительности жизни на 5,5 сут. Одновременное введение в мозг зараженных мышей MIF, препаратов на основе полипренолов и антител к MIF предотвращало MIF-индуцированное утяжеление течения клещевого энцефалита [6].

Вторым важным для коррекции ГХС механизмом является воздействие полипренолов на синтез эндогенного ХС. Сигнал, поступающий после взаимодействия полипренилфосфата с одним из основных рецепторов врожденного иммунитета т.н. Toll-подобным рецептором (TLR 2/4), через адапторный белок миелоидной дифференцировки (MyD88) вызывает активацию транскрипционного интерферон-регулирующего фактора 3 (IRF3), что обеспечивает синтез интерферонов I типа и активацию интерферон-индуцированных генов. Интерферон после взаимодействия с рецепторами IFNRI вызывает подавление стерол-регулирующего транскрипционного фактора 2 (SREBP2), а это основной регулятор цикла мевалоновой кислоты, приводящий к продукции ранних предшественников полипренолов — гераниола, фарнезола и геранилгераниола. Из фарнезола образуется затем сквален, который служит основным предшественником ХС. Таким образом, подавление SREBP2 приводит, в конечном счете, к подавлению синтеза ХС.

Включение в состав препарата СитоПрен® β -ситостерина, принадлежащего к классу фитостерина, обеспечивает препарату еще один механизм действия. ХС всасывается в кишечнике в виде мицелл с солями желчных кислот и фосфолипидами (ФЛ). Растительные стеринны конкурируют с ХС за пространство внутри мицелл, снижая количество всасываемого в кишечнике ХС.

В 2011г Европейскими обществами кардиологов (ESC) и атеросклероза (EAS) в терапии дислипидемий (ДЛП) рекомендовано применение фитостерина пациентам с повышенным уровнем ОХС и ЛНП, у которых общий риск развития ССЗ пока не предполагает использования специфических лекарственных препаратов, снижающих уровень ХС крови, а также пациентам высокого и очень высокого риска, которым необходимо использование комбинации липид-снижающих препаратов.

Первый препарат на основе полипренилфосфатов и β -ситостерина СитоПрен® разработан в НИИ эпидемиологии и микробиологии им Н.Ф. Гамалеи. К настоящему времени закончено несколько клинических исследований по изучению эффективности и безопасности

применения препарата у больных с нарушениями липидного обмена.

В «Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины» проведено открытое, рандомизированное, проспективное исследование по изучению влияния препарата СитоПрен® на показатели липидного спектра у больных ГХС без клинических проявлений атеросклероза. В исследование были включены 40 пациентов с низким и средним кардиоваскулярным риском (суммарный риск пациентов по шкале SCORE составил 1–4%) в возрасте 50–55 лет, с уровнем ОХС >5,0 ммоль/л и ХС ЛНП >3,0 ммоль/л. Из исследования исключались больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими клиническими проявлениями атеросклероза, симптоматической артериальной гипертензией (АГ), с активными заболеваниями почек и печени, сахарным диабетом (СД), вторичными ДЛП, бронхиальной астмой, ССЗ, требующими постоянной терапии.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы (гр.) по 20 больных. Пациенты обеих гр. были сопоставимы по основным исходным характеристикам: липидным показателям, индексу массы тела, уровню артериального давления. Больные основной гр. (ОГ) принимали СитоПрен® в дозе 260 мг (2 таблетки 1 раз в сут.) в течение 3 мес. Пациенты контрольной гр. (ГК) находились только на низкожировой диете в течение этого же периода времени. При необходимости, пациенты с повышенным АД получали антигипертензивную терапию (АГТ).

Оценка липидных показателей: ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов

(ТГ), а также общие врачебные исследования проводились в начале исследования, через 4 и 12 нед. Контроль безопасности СитоПрена® проводился определением печеночных ферментов: аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АСТ и АЛТ) в начале и после завершения исследования.

После приема препарата СитоПрен® в течение 12 нед. у больных ОГ выявлено достоверное снижение ОХС и ХС ЛНП. Средний уровень ОХС до лечения составил $5,8 \pm 0,32$ ммоль/л, после лечения — $5,3 \pm 0,32$ ммоль/л ($p < 0,001$). Средний уровень ХС ЛНП до лечения — $3,6 \pm 0,26$ ммоль/л, после лечения — $3,3 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,001$). По другим липидным показателям (ТГ и ХС ЛВП) достоверных различий не получено. В результате отмечено существенное снижение суммарного риска от 4% до 3,1%.

В ГК динамики липидных показателей не отмечено. Средний уровень ОХС до лечения составил $5,7 \pm 0,39$ ммоль/л, после лечения $5,6 \pm 0,42$ ммоль/л. Средний уровень ХС ЛНП до лечения составил $3,6 \pm 0,21$ ммоль/л и не изменился после лечения.

Установлена хорошая переносимость и безопасность применения СитоПрена®. В ходе исследования не выявлено динамики печеночных ферментов. Уровень АСТ до лечения в ОГ составил $28,4 \pm 6,54$, после лечения — $29,5 \pm 5,56$. Соответствующие значения АЛТ составили $32,3 \pm 7,38$ до лечения и $33,9 \pm 5,65$ после завершения исследования, соответственно.

Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность и безопасность препарата СитоПрен® у больных ГХС с низким и средним кардиоваскулярным

СитоПрен® полипренилфосфаты + бета-ситостерин

Оригинальная комбинация для профилактики, ранней и комплексной терапии атеросклероза

СитоПрен® эффективен в профилактике и терапии атеросклероза:

- При повышенном уровне холестерина и липидов крови, при котором риск развития сердечно-сосудистых заболеваний не предполагает использование гиполипидемических препаратов
- При умеренно повышенном суммарном кардиоваскулярном риске, в том числе, при нормальном уровне липидов крови, при котором не предполагается использование гиполипидемических препаратов
- В комбинации с другими гиполипидемическими средствами с целью дополнительного снижения липидных показателей (холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина)

Полная информация содержится в инструкции по препарату.
Свидетельство о гос. регистрации №77.99.11.003.E.001919.01.12 от 13.01.2012 г.

ООО «ФАРМАПРЕН»
127055, г. Москва, ул. Лесная д.43. Тел.: (499)978-72-02

ФАРМАПРЕН

2 таблетки 1 – 2 раза в день
не менее 3-х месяцев



Подавляет синтез холестерина в организме

Препятствует всасыванию холестерина в кишечнике

Снимает воспаление в эндотелии сосудистой стенки

Обладает гепатопротекторными свойствами

Узнайте больше о СитоПрене® на

www.sitopren.ru

Влияние препарата СитоПрен® на показатели липидного спектра и содержание провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β

Показатели липидного спектра и провоспалительные цитокины	Исходные данные	Через 4 нед.	Через 12 нед.
	M \pm m	M \pm m	M \pm m
ОХС, ммоль/л	6,23 \pm 0,14	6,04 \pm 0,34	5,51 \pm 0,17*
ХС ЛНП, ммоль/л	4,56 \pm 0,47	4,27 \pm 0,26	4,08 \pm 0,28*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12 \pm 0,64	1,13 \pm 0,49	1,18 \pm 0,23*
ТГ, ммоль/л	3,75 \pm 0,21	3,56 \pm 0,24	3,34 \pm 0,54*
КА	3,68 \pm 0,24	3,46 \pm 0,31	3,32 \pm 0,32*
ИЛ-1 β , пг/мл	9,89 \pm 1,45	7,85 \pm 1,73	8,03 \pm 0,71*
ИЛ-6, пг/мл	14,22 \pm 1,38	13,17 \pm 1,43	11,92 \pm 0,25*
ФНО- α , пг/мл	18,73 \pm 2,19	16,89 \pm 1,47	14,27 \pm 0,42*

Примечание: * – различие при $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

риском. Установлено достоверные снижения двух важнейших показателей липидного обмена — ОХС и ХС ЛНП.

В ходе открытого, несравнительного, проспективно-го, постмаркетингового наблюдательного исследования на базе многопрофильного медицинского центра «Диамед-клиник» доказано положительное влияние препарата СитоПрен® не только на показатели липидного профиля, но и на динамику провоспалительных медиаторов. Провоспалительные цитокины интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) являются ключевыми в системе иммунных и воспалительных реакций в очаге атеросклеротического поражения, поэтому изменение уровней этих цитокинов может служить интегральным показателем уменьшения выраженности воспалительной реакции и эффективности проводимого лечения.

В исследование были включены 30 больных с ГХС, из них 17 (56,6%) женщин и 13 (43,3%) мужчин, средний возраст — 42 \pm 3,1 года. Из них у 22 (73,3%) выявлены метаболические нарушения различной степени выраженности, у 19 (62%) — АГ 1–2 степени (ст.), у 11 (36%) больных — атеросклеротическое поражение магистральных артерий шеи без клинических проявлений. Все пациенты получали в качестве монотерапии препарат СитоПрен® в течение 12 нед. в дозе 260 мг (2 таблетки) 1 раз в сут. Больным АГ назначалась АГТ в соответствующих дозировках. Динамику показателей липидов и уровня цитокинов изучали через 4 и 12 нед. от момента включения в исследование.

В таблице 1 представлены результаты изучения влияния препарата СитоПрен® на показатели липидного спектра и содержание провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α .

При изучении взаимосвязи липидных показателей с уровнем провоспалительных цитокинов выявлена положительная корреляция между ФНО- α , ИЛ-1 β и ОХС ($r=0,45$; $r=0,41$; $p < 0,001$), ИЛ-6 и ХС ЛНП ($r=0,51$; $p < 0,001$), ИЛ-6 и коэффициент атерогенности (КА) ($r=0,49$; $p < 0,001$).

Изучены взаимосвязи уровней провоспалительных цитокинов с количественными характеристиками

атеросклеротического процесса, определенными при дуплексном исследовании брахиоцефальных артерий. Обнаружена прямая корреляционная связь между толщиной комплекса интима-медиа и содержанием ИЛ-6 ($r=0,43$; $p < 0,001$), суммарной площадью атеросклеротического поражения и содержанием ИЛ-6 ($r=0,65$; $p < 0,001$) и ФНО- α ($r=0,58$; $p < 0,001$). Выявленные статистически значимые корреляционные зависимости между уровнем провоспалительных цитокинов, липидными показателями и количественными характеристиками атеросклеротического поражения указывают на наличие взаимосвязи между этими процессами. Пациенты с ГХС, имеющие повышенное содержание провоспалительных цитокинов, при наличии даже гемодинамически незначимых форм каротидного атеросклероза, возможно, нуждаются в патогенетически обоснованном применении препаратов с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Таким образом, к 12 нед. непрерывной фармакотерапии препаратом СитоПрен® произошло достоверное снижение уровня ОХС на 11,4%, ТГ на 10,9% и ЛНП на 10,6% ($p < 0,001$). Количество ЛПВ повысилось на 6,2%. КА снизился на 9,7% ($p < 0,05$). Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α достоверно уменьшилось к 12 нед. терапии на 18,8%, 16,2% и 23,8% соответственно ($p < 0,001$). Нежелательных ПЭ в ходе проводимого исследования не выявлено.

Подводя итог результатам исследований применения препарата СитоПрен® у больных с ГХС с низким и умеренным кардиоваскулярным риском, можно констатировать, что препарат отличается хорошей эффективностью и профилем безопасности. СитоПрен® оказывает отчетливое влияние на показатели липидного спектра, а достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов свидетельствует о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте СитоПрена®. Это позволяет рекомендовать его как средство, воздействующее на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования атеросклероза — сосудистое воспаление и ГХС.

Литература

- Dawber TR. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge, MA: Harvard Univ Pr; 1980.
- Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, et al. Semm total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries study. JAMA 1995; 274: 131–6.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemia. The Task Force of the management of dyslipidemias of the European Society of

- Cardiology (ESC) and the European Society of Atherosclerosis (EAS). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2012. Add № 1. Russian (Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; приложение № 1).
4. Diagnosis and treatment of dyslipidemia in the prevention and management of atherosclerosis. Russian Recommendations, V Revision. Moscow 2012. Russian *Cardiologica J* 2012; 4 (96). Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва 2012 год. Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96). Приложение 1).
 5. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (4): 70–8. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (4): 70–8).
 6. Kozhevnikova TN, Ozherelkov SV, Zvartcev RV, et al. Studies on the role of macrophage migration inhibition factor (MIF) in experimental flavivirus infection in mice. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal* 2008; 2 (11) N2–3: 250. Russian (Кожевникова Т.Н., Ожерелков С.В., Зварцев Р.В. и др. Изучение роли фактора ингибции миграции макрофагов (MIF) при экспериментальной флавивирусной инфекции у мышей. *Российский иммунологический ж* 2008; 2 (11) N2–3: 250).
 7. Sanin AV, Ganshina IV, Sudyina GF, et al. Phosphorylated polyprenols — a new class of compound with anti-inflammatory and broncholytic activity. *Infection and Immunity* 2011; 1 (4): 355–60. Russian (Санин А.В., Ганшина И.В., Судына Г.Ф. и др. Фосфорилированные полипренолы — новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью. *Инфекция и иммунитет* 2011; 1 (4): 355–60).
 8. Matvienko O, Lewis D, Swanson M, et al. A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 57–64.
 9. Chojnacki T, Dallner G. The biological role of dolichol. *Biochem J* 1988; 251 (1): 1–9.
 10. Marcuzzi A. Natural Isoprenoids are Able to Reduce Inflammation in a Mouse Model of Mevalonate Kinase Deficiency. *Pediatric Research: August* 2008; Vol 64 — Issue 2: 177–82.

Комбинированная антигипертензивная терапия: когда целое больше суммы

Таратухин Е. О., Теплова Н. В.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва, Россия

В статье поднимается вопрос об увеличении приверженности пациентов лечению при необходимости длительной или пожизненной терапии. Это осуществимо при применении комбинированных лекарственных препаратов, среди которых важна комбинация антагониста кальциевых каналов и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. Помимо более высокой комплаентности пациентов, комбинация позволяет пользоваться дополнительными метаболическими преимуществами, которыми обладают оба входящие в состав лекарственных средства.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор кальциевых каналов, противовоспалительный, антиатеросклеротический, нефропротективный эффекты, инсулинорезистентность.

Поступила 23/05–2013

Принята к публикации 23/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 68–71

Combination antihypertensive therapy: when the whole is greater than the sum of its parts

Taratukhin E. O., Teplova N. V.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University. Moscow, Russia

The paper discusses the importance of high treatment compliance in the case of long-term or life-long therapy. This problem can be resolved by the use of combination pharmacological treatment, such as the combination of a calcium channel blocker and an ACE inhibitor. Apart from the higher treatment compliance, this combination provides additional metabolic benefits, due to the beneficial metabolic effects of its components.

Key words: ACE inhibitor, calcium channel blocker, anti-inflammatory, anti-atherosclerotic, and nephroprotective effects, insulin resistance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 68–71

Для успешного лечения артериальной гипертензии (АГ), в первую очередь, необходимо, чтобы сам пациент был привержен терапии. Любому врачу, сталкивавшемуся с проблемой повышенного артериального давления (АД), известно, что мало назначить лечение, добиться нормализации АД на приеме, — нужно чтобы и ночью, и в ранние утренние часы действие препаратов сохранялось, и пациент испытывал минимальный дискомфорт от самой терапии. Многие проблемы здесь имеют заведомо психологическую природу. Если с позиции доказательной медицины препарат эффективен и безопасен, это еще не все: больной должен разделять такое мнение и иметь приверженность ежедневному, как прописано, приему тех или иных средств. Поэтому сложности в назначении антигипертензивной терапии (АГТ) можно для удобства разделить на общие и личные. К первым относится собственно выбор из доступных средств с учетом их механизмов действия, ко вторым — отношение к средствам больного, которое включает в себя и количество ежедневно принимаемых таблеток, и возможные симптомы действия препарата, побочные эффекты (ПЭ).

Среди ключевых классов для лечения АГ выделяют блокаторы кальциевых каналов (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов первого типа

ангиотензину (АТ) II (БРА), диуретики (Д). Для некоторых из них существуют специфические ограничения. β-АБ могут быть опасны при хронических обструктивных болезнях легких и могут усугубить брадикардию, а Д способствуют выведению калия и задержке мочевой кислоты. АК, особенно, современные дигидропиридины (АКд), в общем, лишены таких специальных ограничений, и могут применяться достаточно уверенно. иАПФ — класс, не раз доказавший свою эффективность и имеющий редко встречающиеся на практике противопоказания [1].

Важную роль в терапии играет комбинация лекарственных средств. Уже стало общепризнанным, что для нормализации АД безопаснее применять два средства в средних дозах, нежели одно — в высокой. Классическая комбинация двух препаратов — пара АК и иАПФ. Уже несколько лет она считается оптимальной. В 2009г в обзоре исследований комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) (включая ASCOT — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) указывалось, что такое сочетание АГП оптимально для пациентов с ненормализованным АД, с дополнительными факторами риска (ФР), среди которых сахарный диабет (СД) и метаболический синдром (МС), а также вообще в целях получения кардио- и нефропротективного эффектов [2].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +79166372978

e-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е.О.* — кардиолог, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Теплова Н. В. — д. м. н., кардиолог, доцент кафедры].

Механизм действия комбинации иАПФ + АК, конечно, обеспечивается обоими компонентами. Однако это тот случай, когда сумма — не есть простое сложение частей. В сочетании препараты действуют более эффективно, потенцируя эффект друг друга.

АКд прикрепляются к рецепторам с внутренней стороны клеточной мембраны гладких миоцитов сосудов, влияя, главным образом, на деполяризованную клетку. Происходит уменьшение потока кальция внутрь, в результате чего тонус миоцита снижается, и сосуд расширяется. Первым средством из данного класса был нифедипин. Это по-прежнему широко используемый препарат, однако его реальная эффективность ограничивается ситуациями обострения АГ, когда нужно быстро снизить АД. Позднее были созданы средства длительного действия, второго и третьего поколений. Среди современных АКд нужно отметить лерканидипин. После приема per os лерканидипин всасывается полностью, достигая пиковой концентрации в плазме спустя 1,5–3 ч, а период его полувыведения составляет 8–10 ч. Элиминируется системой цитохрома СYP3A4, выводится наполовину с мочой. При повторном приеме не накапливается. Лерканидипин является высокоселективным средством, что позволяет ему избегать классического ПЭ АКд — отека нижних конечностей. Кроме того, помимо собственно снижения общего периферического сосудистого сопротивления, он обнаружил способность уменьшать активность матриксных металлопротеаз, индуцированной NO-синтазы и фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Согласно новым данным, лерканидипин обладает способностью снижать инсулинорезистентность (ИР), активность перекисного окисления липидов, уровень С-реактивного белка. Таким образом, применение лерканидипина в качестве АГП оказывается не только патогенетически целесообразным, но и позволяет оказывать системный благоприятный эффект [3–6].

Собственно антигипертензивный эффект, безопасность и благоприятное влияние на жизненный прогноз пациентов для лерканидипина были подтверждены рядом исследований, среди которых новейшие данные авторов [4, 14, 15].

При АГ, эссенциальной или вторичной, всегда происходит повышение уровня ренина. Это связано с вовлечением почек в патологический процесс опосредованно или первично — при нефропатиях. Запускаемая ренином цепь превращений ангиотензиноген-ангиотензин I — ангиотензин II, в результате, приводит к стойкой вазоконстрикции, выражаясь в задержке натрия и воды, повышении АД, развитии отеков и ремоделирования миокарда. Ренин-ангиотензиновая система — один из механизмов, приводящих к формированию патофизиологических порочных кругов, с течением времени все сложнее поддающихся коррекции. Среди влияющих на нее средств наиболее изучены иАПФ. Их основной механизм состоит в торможении активности выделяемого преимущественно эндотелием АПФ, который переводит полипептид АТ I в октапептид АТ II — главный эффектор системы. Классический представитель иАПФ — эналаприл, после всасывания в желудочно-кишечном тракте, гидролизуемый в активную форму эналаприлата. Пиковая концентрация эналаприлата в плазме достигается в течение 3–4 ч. Период

КОРИПРЕН®
эналаприла малеат/лерканидипина гидрохлорид

**Новая комбинация
для лечения АГ**



**Активная
Система Защиты**

- Преимущества двух препаратов - в одной таблетке ¹
- Фиксированная комбинация - эффективнее не фиксированной ²
- Доказанное органопротективное действие - уверенность в будущем без риска ^{1,2}

1. Plug J.G. et al J. Hum Hypertens. 2007; 21:917-924
2. Barros V. et al Vasc Health Risk Manag. 2006; 4(4):847-853

полувыведения активной формы — 11 ч. Препарат выделяется преимущественно почками, не накапливается в тканях. Помимо целого ряда исследований эналаприла, доказавших его эффективность, и, в частности, благоприятное влияние на продолжительность жизни больных и частоту осложнений АГ, в последнее время препарат обнаружил новые стороны своего эффекта. Показано, к примеру, что эналаприл оказывает антиапоптотическое действие на кардиомиоциты через кальмодулин-протеинкиназа С зависимый механизм. Это важно для предотвращения декомпенсации сократительной деятельности. Указывается на его противовоспалительный эффект. В частности, обнаружено уменьшение активности Т-лимфоцитов, снижение уровней интерлейкина-2, гамма-интерферона, ФНО- α при применении эналаприла, особенно выраженное у пациентов с ИР. Показано, что этот препарат замедляет прогрессирование повреждения стенки сонной артерии и увеличение соотношения толщины комплекса интима-медиа. Кроме того, под влиянием эналаприла уменьшается активность индуцированной NO-синтазы, степень свободно-радикального повреждения. В целом, новейшими данными получено объяснение и подтверждение цитопротекторной, антиатеросклеротической, противовоспалительной активностям эналаприла [7–11].

Собственно антигипертензивная эффективность эналаприла подтверждена множеством крупномасштабных клинических исследований. Среди важнейших исследований — OVERCOME (Enalapril And Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Malignant Hemopathies), CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III). Эналаприл был эффективен как для лечения АГ, так и при хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также в целом для улучшения качества жизни и прогноза [12, 13].

Комбинация лерканидипина и эналаприла доступна на рынке под торговым названием Корипрен® (РЕКОРДАТИ, Италия). Комбинация применяется в дозе 10 и 10 мг, а также 10 и 20 мг лерканидипина гидрохлорида и эналаприла малеата, соответственно. Фармакокинетического взаимодействия у препаратов нет. Оба они всасываются и распределяются после приема *per os* соответственно своим свойствам. Корипрен® назначается один раз в сут, предпочтительно утром натощак, не менее чем за 15 мин до еды. В пожилом возрасте дозировку нужно контролировать с учетом функции почек.

Важным преимуществом комбинированной формы Корипрена® является возможность назначения одной таблетки в сут., что для многих пациентов оказывается принципиальным соображением в их приверженности лечению. В 2007г был проведен крупный мета-анализ 68 клинических исследований по сравнению фиксированных комбинаций лекарственных средств и приема их по отдельности. Для АГП, в частности, было показано снижение уровня некомплаентности на 24% у больных с фиксированной дозировкой [16]. Другие авторы подчеркивают, что применение комбинированных форм принципиально важно для хронических заболеваний. Если при острой патологии

пациент готов принимать таблетки столько, сколько необходимо, то при постоянном, пожизненном лечении необходимо минимизировать как кратность приема, так и количество таблеток. Такое заключение сделано авторами на основе мета-анализа 9 исследований, включая 4 — по лечению АГ, с общим числом пациентов 20242 [17]. В мета-анализе 15 исследований в 2010г АГП с общим числом пациентов 32331, были подтверждены такие данные. Приверженность лечению в группе комбинированной терапии была на 21% выше, чем в отдельной ($p=0,02$), а соотношение рисков ПЭ, напротив, оказалось равным 0,8. Авторы отмечают, что и стоимость лечения фиксированными комбинациями в итоге оказывается ниже, чем использование препаратов в отдельности [18].

Непосредственно об эффективности комбинации лерканидипина и эналаприла сообщается в 2012 г. В исследованиях ставили целью оценить как эффективность собственно терапии, так и зависимость ее от метаболических влияний препаратов и приверженности пациентов лечению. Подтвердив антигипертензивную эффективность комбинации лерканидипина и эналаприла, было подчеркнуто, что добавление иАПФ к АК ассоциируется со значительными снижением уровней триглицеридов сыворотки и глюкозы плазмы натощак [15, 19].

Когда монотерапия АГ оказывается неудачной, и после модификации всех возможных ФР применение одного лекарственного средства не позволяет круглосуточно поддерживать нормальное АД, больным нужно назначать комбинированный препарат. Синергизм лерканидипина и эналаприла заключается, в первую очередь, в более выраженном снижении АД, но также и в их суммарном нефропротективном и кардиопротективном действиях. Такая комбинация может быть расценена как препарат первой линии при подборе лечения [20].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно АГ уносит жизни 7,5 млн. человек. Это составляет 12,8% всей смертности в мире. Кроме собственно повышенного АД, серьезный вклад в неблагоприятный прогноз вносят сопутствующие патологические состояния: поражение почек, ИР, дислипидемия, системное воспаление. Контроль АД — необходимая, но не единственная задача терапии. Уровень контролируемости особенно низок как раз среди больных с сопутствующей патологией. Поэтому для практикующего врача важно иметь все доступные способы влияния на течение заболеваний у пациента. Комбинация АК и иАПФ (Корипрен®) предоставляет, как минимум, три возможности. Во-первых, прием одной таблетки один раз в сут. повысит приверженность пациента лечению. Во-вторых, комбинация препаратов более эффективно снизит АД и обеспечит более длительный эффект, включая наиболее опасные ночные и ранние утренние часы. И, в-третьих, такая комбинация позволит использовать дополнительные метаболические преимущества обоих входящих в ее состав препаратов: синергизм в нефропротективном, противовоспалительном, антиокислительном, противоопухолевом, антиатеросклеротическом действиях, наряду со снижением АД, является важнейшим преимуществом Корипрена®. Наконец, двойная терапия позволит применять меньшие дозы, а значит, снизит риск ПЭ лечения.

Литература

1. Hoyer J. Non-pharmacological and pharmacological treatment of arterial hypertension: current situation. *Herz* 2012; 37 (7): 728–34.
2. Widimsky J. The combination of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker is an optimal combination for the treatment of hypertension. *Vnitr Lek* 2009; 55 (2): 123–30.
3. Farah R, Khamisy-Farah R, Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. *Int Angiol* 2013; 32: 85–93.
4. Yeh JL, Hsu JH, Liang JC, et al. Lercanidipine and labedipinedilol-A attenuate lipopolysaccharide\interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2013; 226 (2): 364–72.
5. Sansanayudh N, Wongwiwatt S, Veerayuth S. Comparison of changes of body water measured by using bioelectrical impedance analysis between lercanidipine and amlodipine therapy in hypertensive outpatients. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 84–92.
6. Armario P, Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 Suppl1: 9–12.
7. Krysiak R, Okopień B. Lymphocyte-suppressing action of angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease patients with normal BP. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1151–61.
8. Chen JL, Shang QH, Hu W, et al. Role of TGF/Smads pathway in carotid artery remodeling in renovascular hypertensive rats and prevention by enalapril and amlodipine. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 185–91.
9. Hale TM, Robertson SJ, Burns KD, et al. Short-term ACE inhibition confers long-term protection against target organ damage. *Hypertens Res* 2012; 35: 604–10.
10. Velez Rueda JO, Palomeque J, Mattiazzi A, et al. Early apoptosis in different models of cardiac hypertrophy induced by high renin-angiotensin system activity involves CaMKII. *J Appl Physiol* 2012; 112: 2110–20.
11. Purclutepe O, Iskender G, Kiper HD, et al. Enalapril-induced apoptosis of acute promyelocytic leukaemia cells involves STAT5A. *Anticancer Res* 2012; 32: 2885–93.
12. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2012; Jan 16.
13. Funck-Brentano C, van Veldhuisen DJ, van de Ven LL, et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 765–72.
14. Shetty PK, Suthar NA, Menon J, et al. Transdermal delivery of lercanidipine hydrochloride. *Curr Drug Deliv* 2013; Jan 3.
15. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Pt Prefer Adh* 2012; 6: 449–55.
16. Bangalore S, Kamala G, Parker S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (8): 713–9.
17. Messerli FH. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. *Evid Based Med* 2008; 13: 18–22.
18. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety and Effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
19. Cicero AF, Gerocarni B, Rosticci M, et al. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 113–7.
20. Egan CG, Pontremoli R. Role of the fixed-dose combination lercanidipine-enalapril in renal protection. *J Nephrol* 2011; 24 (4): 426–37.

Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии

Асташкин Е. И., Глезер М. Г.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. Москва, Россия

В обзоре рассмотрены представления об эффективности применения водорастворимых ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК) при их монотерапии или терапии с помощью фиксированных комбинаций для лечения артериальной гипертензии (АГ). Обсуждаются результаты рентгеноструктурного анализа кристаллов комплексов лизиноприла с АПФ, свидетельствующие о высокой избирательности и эффективности ингибиторного действия лизиноприла на разные формы АПФ гормональной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и тканевые поверхностные ренин-ангиотензиновой системы. Анализируется связь между особенностями действия АК III поколения амлодипина, его эффектами при АГ.

Рассматриваются преимущества препарата Экватор, являющегося фиксированной комбинацией амлодипина (5 мг) и лизиноприла (10 мг), которые оказывают взаимодополняющие защитные эффекты при АГ.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензин-превращающий фермент, ангиотензин II, лизиноприл, молекулярная структура комплекса лизиноприл-АПФ, амлодипин, препарат Экватор.

Поступила 30/05–2013

Принята к публикации 31/05-2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 72-77

Mechanisms of combined action of ACE inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension

Astashkin E. I., Glezer M. G.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

This review presents the modern views on the effectiveness of water-soluble angiotensin-converting enzyme (ACE) antagonists and calcium antagonists (CA), as monotherapy or as fixed-dose combination therapy, in the treatment of arterial hypertension (AH). The results of the X-ray structural analysis of crystal ACE-lisinopril complexes suggest a highly selective, strong inhibitory effect of lisinopril on various ACE forms of the hormonal renin-angiotensin-aldosterone system and tissue renin-angiotensin systems. The association between specific action mechanisms and therapeutic effects in hypertension is

analysed for a third-generation CA amlodipine. The benefits of a fixed-dose combination medication Ekvator (amlodipine 5 mg plus lisinopril 10 mg) in hypertension are described, including its synergetic protective effects.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, lisinopril, molecular structure of the ACE-lisinopril complex, amlodipine, Ekvator.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 72-77

Согласно современным рекомендациям комбинированную терапию при артериальной гипертензии (АГ) можно рассматривать в качестве первого или возможно очень раннего шага для более выраженного снижения артериального давления (АД) и достижения его целевого уровня у большего числа пациентов. При этом, по сути, рекомендуется два типа комбинаций в качестве первого шага — комбинации препаратов, ингибирующих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с диуретиками (Д) или антагонистами кальция (АК). Причем комбинации с АК выступают на первый план в связи с тем, что в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [1] было показано, что комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с амлодипином обеспечивает большее снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), чем комбинация ИАПФ с Д, во всяком случае, среди пациентов групп (гр.) высокого риска.

Комбинированное применение различных лекарственных препаратов целесообразно в том случае, когда каждый препарат действует по разным механизмам на один и тот же патологический процесс или когда они влияют на разные патологические процессы при полиэтиологической природе заболевания. Несомненно, что комбинации ИАПФ с амлодипином следует относить к рациональным, т.к. влияние на разные звенья патогенеза АГ, с одной стороны, обеспечивает более выраженное снижение АД, с другой стороны, снижает частоту побочных эффектов (ПЭ) и, в частности, частоту возникновения отеков, вызванных приемом амлодипина [2].

Одним из подходов, увеличивающих приверженность пациентов лечению, является использование готовых лекарственных форм, содержащих фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) [3].

Цель обзора — показать отличия в механизмах действия ИАПФ с различными физико-химическими свойствами и целесообразность комбинации их с амлодипином.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (916) 062-05-30

e-mail: 287ast@mail.ru

[Асташкин Е. И. — профессор кафедры патологии, Глезер М. Г. — профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии].

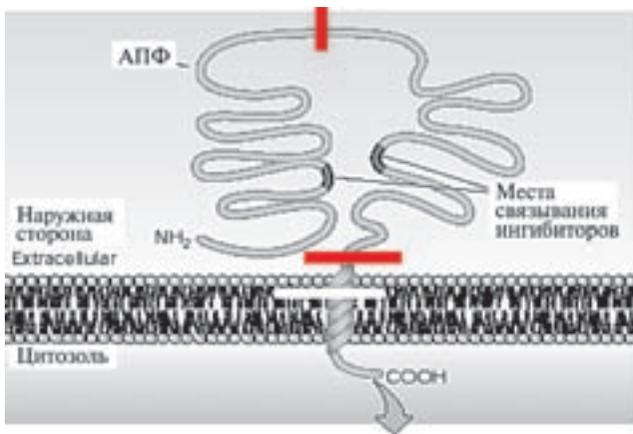


Рис. 1 Трансмембранная форма АПФ [8].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и тканевые РАС

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — одна из основных регуляторных систем организма человека. В физиологических условиях эта система контролирует поддержание быстро изменяющихся показателей, таких как АД, кровоснабжение органов и тканей, ионный гомеостаз и водный баланс [4], а также играет важную роль в развитии различных патологических состояний, включая АГ, инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность (СН), инсульт (МИ), поражение почек и др. [5].

РААС, в целом, устроена сложным образом и имеет несколько уровней организации, которые взаимодействуют между собой [5, 6]. В состав этой системы входят классическая «гормональная» РААС, тканевые поверхностные и внутриклеточные РАС. Следует отметить, что во всех видах РАС главным действующим (эффекторным) пептидом является ангиотензин II (АТ II), который влияет через АТ₁- и АТ₂-рецепторы (или АТ₁- и АТ₂ подобные рецепторы) на функциональную активность разных видов клеток.

Функционирование «классической» гормональной РААС в настоящее время представляется следующим образом: ангиотензиноген, который образуется в печени и жировой ткани, под влиянием фермента ренина, синтезирующегося в около клубочковых (юкстагломерулярных) клетках почек, в крови превращается в АТ I. От АТ I под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) отщепляются две С-концевые аминокислоты и образуется короткоцепочечный, действующий на клетки (эффекторный) пептид, состоящий из 8 аминокислот — АТ II.

Под влиянием АТ II на специфические рецепторы активируются внутриклеточные ферментативные сигнальные каскады, происходит стимуляция генов, продукты которых участвуют в разнообразных биохимических реакциях и транспортных процессах, изменяется функциональная активность клеток. АТ II вызывает секрецию клетками надпочечников гормона альдостерона, который индуцирует в почечных канальцах реабсорбцию ионов Na⁺ и воды, поступающих в кровь. Помимо этого, АТ II в гладкомышечных клетках (ГМК) периферических сосудов увеличивает концентрацию ионов Ca²⁺, вследствие чего развивается вазоконстрикция. Кроме того, АТ II стимулирует в гипофизе секрецию вазопрессина (антидиуретического гормона), подавляющего в почках диурез и увеличивающего объем крови, а также стимулирующего

образование катехоламинов в надпочечниках, что в еще большей степени способствует росту АД. Все это свидетельствует о многообразии эффектов АТ II, направленных на поддержание системного кровоснабжения и АД.

Скоростымитирующим, самым медленным этапом в образовании АТ II является активность ренина. В отличие от других гормональных систем в РААС ферменты, ангиотензиноген и альдостерон образуются клетками разных органов и тканей, а АТ II генерируется непосредственно в крови и действует на клетки-мишени, изменяя их функциональную активность [4, 5, 7–9].

Принимая во внимание, что АПФ является ключевым ферментом, ответственным за образование АТ II, необходимо отметить, что по своей природе он является цинк- и хлорид-зависимой металлопептидазой, которая не только участвует в образовании АТ II, но и в разрушении брадикинина — наиболее мощного вазодилатирующего пептида.

АПФ существует в двух видах — мембранно-связанном и водорастворимом, циркулирующем с током крови. **Мембранно-связанный АПФ** является трансмембранным белком (рисунок 1), экспрессированным в плазматических мембранах эндотелиальных клеток сосудов, в основном легких и почек [8].

Этот фермент представляет собой одноцепочечную белковую молекулу, обладающую функционально разными участками (доменами). N-конец молекулы расположен снаружи клетки, а С-конец локализован в цитоплазме. Трансмембранный домен АПФ, благодаря наличию гидрофобных аминокислот, проходит через всю толщу мембраны. На наружной части молекулы АПФ имеется два активных центра — один в N-домене, а другой — на внеклеточной наружной части С-домена. Эти активные центры отличаются между собой по субстратной специфичности (избирательности) и силе их связывания (аффинности). ИАПФ имеют различное сродство и избирательность к активным центрам АПФ N- и С-доменах.

Растворимая форма АПФ образуется из мембранно-связанной в результате ферментативного расщепления АПФ с помощью АПФ-секретазы [8, 9] и участвует в превращении АТ I в АТ II в различных биологических жидкостях. В патологических условиях растворимая АПФ выявляется не только в крови, но и в цереброспинальной и бронхоальвеолярной жидкостях.

Тканевые РАС, локализованные на поверхности клеток-мишеней

По мере получения новых экспериментальных и клинических данных было установлено наличие основных ферментов и их субстратов и рецепторов для АТ II на поверхности не только клеток сосудов, но и клеток различных органов и тканей, включая сердце, почки, печень, центральную нервную систему (ЦНС) и др. [10, 11]. Например, в сердце такие тканевые РАС контролируют, как правило, медленно развивающиеся процессы [11, 12], включая структурное и функциональное ремоделирование, тесно связанное с гипертрофией миокарда, разрастанием и образованием соединительно-тканной капсулы при фиброзе, дилатацией и изменением конфигурации полостей сердца, которые сопровождаются воспалением, диастолической и систолической дисфункцией, падением сердечного выброса, нарушением кровоснабжения жизненно важных органов [11, 12].

В некоторых случаях тканевые поверхностные РАС функционируют независимо от «гормональной» РААС

(например, в надпочечниках и ЦНС), в других тканевых РАС (в сердце и почках) — в тесном взаимодействии с «гормональной» РАС [11], получая от последней ангиотензин и ренин.

Принципиально важное значение имело открытие на поверхности клеток (про) рениновых рецепторов [13], а также трансмембранной природы АПФ, локализованных в плазматических мембранах различных клеток [8] (рисунок 2). Благодаря иммобилизации ренина с помощью специфического рецептора и фиксации АПФ в плазматической мембране, процесс образования АТ II приобретает «векторный» характер, когда образующийся продукт одной реакции передается по цепи от одного фермента к другому, что способствует созданию высокой локальной концентрации АТ II, оказывающей цитотоксическое действие на клетки и вызывающей другие неблагоприятные эффекты. АТ II, образующийся «поверхностными» тканевыми РАС, действует либо на соседние клетки — паракринно, либо на саму клетку-производитель АТ II — аутокринно (рисунок 2).

Оказалось, что АТ II может локально образовываться в некоторых тканях в больших концентрациях и вызывать глубокие патологические изменения в виде гипертрофии, миграции и пролиферации клеток, генерации радикалов кислорода и секреции провоспалительных цитокинов, индукции асептического воспаления и цитотоксического влияния на клетки-производители этого пептида [7].

Внутриклеточные тканевые РАС

Недавно было открыто существование всех компонентов РАС (ренина, ангиотензиногена, АТ I, АПФ, АТ II, АТ₁- и АТ₂-подобных рецепторов) в цитоплазме некоторых видов клеток (жировых, почек, сердца и др.) [14–16].

Образующийся внутриклеточный АТ II реализует свои эффекты через АТ₁- и АТ₂-подобные рецепторы, экспрессированные на мембранах лизосом, саркоплазматического ретикулума, митохондрий и ядра клетки. Такое внутриклеточное (интракринное) действие АТ II, в основном, реализуется через увеличение в цитоплазме концентрации свободных ионов Ca²⁺, которые определяют конечные клеточные эффекты [14], включая активацию определенных гр. генов и некоторые клеточные ответы, например, гипертрофию миокарда [15, 17]. В настоящее время механизмы внутриклеточного действия АТ II интенсивно исследуются (рисунок 2).

В связи с такой сложной организацией РАС и наличием АПФ во всех видах РАС возникает естественный вопрос, как действуют различные представители из класса ИАПФ.

По своим физико-химическим свойствам ИАПФ делятся на жирно- и водорастворимые, а по гр., взаимодействующей с активным центром АПФ, на сульфгидрильные, фосфинильные и карбоксильные препараты [8].

Каждый из ИАПФ взаимодействует с активными центрами фермента в соответствии со своей химической природой.

Молекулярная структура активного центра АПФ

Активные центры АПФ имеет форму эллипса, в состав которого входят преимущественно пептидные α-спирали. В центре каждого эллипса расположен канал, длина которого в N- и C-домене составляет 17 Å и 8 Å, соответственно. В глубине канала находится катион Zn²⁺, взаимодействующий с пептидными субстратами или ИАПФ. Высказано предположение о том, что

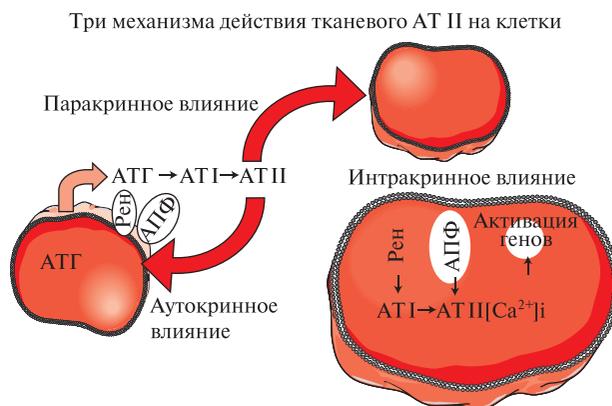


Рис. 2 Три механизма действия тканевого РАС на клетки [6].

именно длина каждого канала является лимитирующим фактором для связывания и гидролиза пептидов. Образующийся комплекс АПФ с ингибитором характеризуется наличием сети водородных связей, которые влияют на электростатическое взаимодействие Zn²⁺ и отрицательно заряженной активной группой ИАПФ, что приводит к подавлению активности фермента и снижению образования АТ II.

Каждый активный центр взаимодействует с двумя хлорид-анионами, расположенными на расстоянии 20Å и 10Å от атома Zn²⁺. Эти хлорид-анионы влияют на активность АПФ и кинетику катализируемой реакции. Активные центры, локализованные в N- и C-доменах, обладают разным сродством к анионам хлора, что играет важную роль в скорости гидролиза АТ I и брадикинина, а также в действии ИАПФ. Было высказано предположение, что хлорид-анионы контролируют поступление субстратов определенной длины к активному центру АПФ [18, 19]. Таким образом, наряду с действием ИАПФ на катион цинка в активном центре фермента, важная роль в их ингибиторном эффекте, очевидно, принадлежит также влиянию и на хлорид-анионы.

Молекулярная структура комплекса лизиноприл-АПФ Взаимодействие лизиноприла с N доменом соматического АПФ (sАПФn)

Лизиноприл — дикарбоксильный ИАПФ, который эффективно связывается с АПФ человека в соматических клетках и имеет константу ингибирования Ki = 0,39 nM [8, 20]. Лизиноприл, подобно водорастворимым пептидным субстратам, взаимодействует с АПФ и подавляет активность этого фермента.

С помощью рентгено-структурного анализа была установлена структура активного центра АПФ в комплексе с лизиноприлом [18–21] и продемонстрировано их высокое пространственно-структурное соответствие и эффективное взаимодействие лизиноприла с катионом Zn²⁺ в активных центрах АПФ, что, очевидно, лежит в основе его выраженных клинических эффектов, связанных с влиянием на гормональную РААС и тканевые «поверхностные» РАС (рисунок 3).

В основе связывания лизиноприла с АПФ лежат три процесса: электростатическое взаимодействие катиона Zn²⁺ высокоаффинного активного центра АПФ с отрицательно заряженной карбоксильной группой ИАПФ; гидрофобное взаимодействие углеводных гр. и ароматических колец ингибитора и фермента в «гидрофобном»

кармане АПФ и взаимодействие карбокси-терминальной гр. пролина в составе лизиноприла с ароматическим кольцом Tyr532 АПФ [20].

Таким образом, лизиноприл эффективно подавляет активность двух видов АПФ в гормональной РААС (водорастворимой и мембранной формы АПФ), а также блокирует активность АПФ в поверхностных тканевых РАС, благодаря тому, что активные центры АПФ в тканевых поверхностных РАС расположены снаружи клетки и доступны как для водорастворимых субстратов, так и водорастворимого ИАПФ — лизиноприла, который находится в крови в несвязанном с белками состоянии, и, следовательно, блокирует паракринное и аутокринное действие образующегося АТ II (рисунки 1 и 2). В то же время высокая растворимость в воде не позволяет лизиноприлу проникать с помощью диффузии через бимолекулярный липидный бислой плазматической мембраны внутрь различных видов клеток. В связи с этим лизиноприл не может влиять на интракринные эффекты внутриклеточного АТ II тканевых РАС и внутриклеточную активность АПФ. Однако это условие ни в коей мере не мешает лизиноприлу ингибировать классическую гормональную и тканевую поверхностную РАС и блокировать паракринные и аутокринные эффекты образующегося АТ II [21].

Следует отметить, что имеется большое количество экспериментальных и клинических доказательств, показывающих, что водорастворимый ИАПФ лизиноприл обладает выраженной антигипертензивной активностью, а также оказывает органопротективное действие у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Этот ИАПФ эффективно снижает локальную концентрацию АТ II и предупреждает его цитотоксические и патофизиологические, медленные эффекты в различных органах и тканях. Лизиноприл тормозит и обращает развитие атеросклероза, гипертрофию миокарда и сосудов, подавляет пролиферацию фибробластов сердца и ГМК сосудов, т.е. всех тех процессов, которые лежат в основе развития ишемии и ремоделирования сердца и сосудов, приводящих к стенокардии, ИМ и ХСН [22, 23]. Действуя на системную гормональную РААС и локальную почечную РАС, лизиноприл оказывает нефропротективные эффекты [24]: снижает образование цитокинов воспаления и радикалов кислорода, подавляет повреждение клеток и увеличивает их чувствительность к инсулину; обращает развитие диабетической нефро- и ангиопатий; снижает протеинурию; предупреждает фиброз почек.

В многочисленных клинических исследованиях доказана высокая эффективность гидрофильного ИАПФ лизиноприла и как АПП, и как средства, снижающего сердечно-сосудистый риск у различных категорий пациентов. В одном из крупнейших исследований ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [25], практически по всем позициям (снижение риска смерти, МИ, ИМ) лизиноприл был равен таким препаратам, как амлодипин и лорталидон. Его преимущество было продемонстрировано в отношении более выраженного снижения риска развития новых случаев СД и большей метаболической нейтральности, чем у Д лорталидона.

Известно, что метаболический синдром (МС) и ожирение (Ож), как правило, уменьшают эффективность антигипертензивной терапии (АГТ). В исследовании TROPHY (Trial Of Preventing Hypertension) [26] показано, что

Экватор®

амлодипин + лизиноприл

Табл., 5+10 мг, 5+20 мг, 10+20 мг № 30



В два раза больше аргументов!

- ✓ Первая в России фиксированная комбинация амлодипина и ингибитора АПФ
- ✓ Эффективный контроль АД и защита органов-мишеней
- ✓ Более безопасное лечение



ГЕДЕОН РИХТЕР

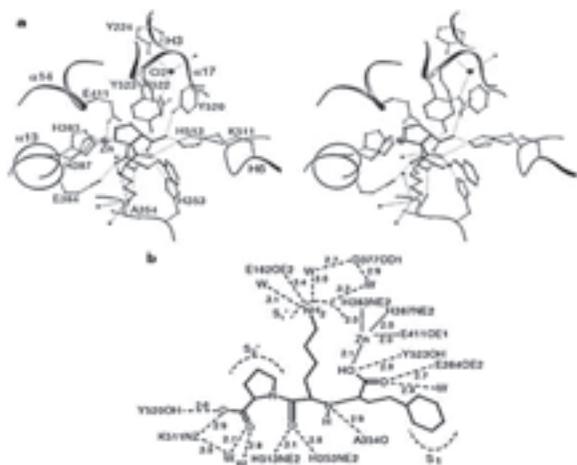


Рис. 3 Рентгено-структурный анализ кристаллического комплекса лизиноприла с активным центром АПФ [18].

лизиноприл снижал АД до целевых значений у достоверно большего количества пациентов по сравнению с гидрохлортиазидом (Гхт). Причем у 57% пациентов такой эффект лизиноприла наблюдался при дозе 10 мг по сравнению с 46% больных, которым давали Гхт в дозе 50 мг, часто вызывающей ПЭ [26]. В ранее проведенных сравнительных исследованиях не было показано принципиальной разницы в выраженности снижения АД и органопротективных свойствах двух ИАПФ — гидрофильного лизиноприла и жирорастворимого фозиноприла [27]. Выявленный органопротективный эффект лизиноприла продемонстрирован при СД I типа. В исследовании EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes) показано, что лизиноприл достоверно снижал микроальбуминурию (МАУ) и число пациентов с МАУ, также как и выраженность ретинопатии [28].

Ранее назначение лизиноприла при ИМ: исследование GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) (n=19 394) оказывает защитный эффект — смертность в первую неделю снижается достоверно на 13% [29, 30]. Аналогично в исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival) (n=3164, с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и фракцией выброса (ФВ) <30%) продемонстрировано дозозависимое снижение частоты летальных исходов и дозозависимое снижение частоты повторных госпитализаций при длительном лечении лизиноприлом [31].

Как указывалось выше, органопротективное и антигипертензивное действие ИАПФ тесно связано с влиянием на внутриклеточную концентрацию свободных ионов кальция ($[Ca^{2+}]_i$). Помимо этого, изменение $[Ca^{2+}]_i$ происходит в результате активации потенциал-чувствительных медленных кальциевых каналов плазматических мембран клеток. Эти каналы являются мишенью действия АК. Амлодипин относится к АК дигидропиридинового ряда (АКд) третьего поколения. Амлодипин, подобно другим АК, подавляет транспорт ионов Ca^{2+} из внеклеточной среды в цитоплазму по потенциал-регулируемому, медленному Ca^{2+} каналам L-типа. Характерной особенностью амлодипина является его медленная кинетика связывания с дигидропиридиновым рецептором в L-типе потенциал-регулируемых Ca^{2+} каналов и медленная

диссоциация образовавшихся комплексов амлодипина с этими рецепторами. Это обеспечивает длительный период полуэлиминации препарата из организма (42–50 ч) и, следовательно, длительный антигипертензивный эффект. На фоне ингибирования амлодипином L-типа кальциевых каналов его опосредованные механизмы действия связаны с подавлением влияния на эти каналы в мышечных клетках различных вазоконстрикторов, включая АГ II, катехоламинов и других агентов, что также предупреждает увеличение $[Ca^{2+}]_i$. Помимо этих процессов, амлодипин индуцирует освобождение разнообразных вазодилататоров, в т.ч. брадикинина, оксида азота, простаглицлина Е и др. Кроме того, амлодипин подавляет активность кислой сфингомиелиназы [20]. Конечные продукты реакции, катализируемой этим ферментом, церамид и сфингозин, участвуют в передаче внутриклеточных сигналов, а также стимуляции запрограммированной клеточной смерти — апоптозе. Снижение образования таких продуктов под влиянием амлодипина предупреждает гибель кардиомиоцитов и способствует восстановлению их функциональной активности.

Положительные эффекты амлодипина на сердечно-сосудистую систему продемонстрированы в многочисленных экспериментальных и клинических работах [32, 33]. Амлодипин входит в первую пятерку препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с АГ.

Комбинированное действие лизиноприла и амлодипина

Принимая во внимание принципиально разные механизмы действия лизиноприла и амлодипина, можно ожидать, что при совместном их применении должна происходить суммация или потенцирование защитных эффектов обоих агентов при разнообразных ССЗ.

Действительно, в клинической практике имеются данные о том, что сочетанное применение ИАПФ лизиноприла с амлодипином позволяет снизить АД в большей степени, чем каждым из компонентов в отдельности и у значительно большего числа пациентов достичь целевого уровня АД, причем комбинации даже малых доз двух этих препаратов вызывают большее снижение АД, чем назначение высоких доз любого из компонентов [33, 34]. В защиту или поддержку такой тактики лечения свидетельствуют данные о том, что АКд в большей степени снижают риск МИ, а ИАПФ — риск ИМ. Таким образом, люди, получающие комбинацию Экватор, в большей степени защищены от риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ.

В настоящее время проводятся два исследования — ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата Экватор на качество жизни у Пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике) и МЭТР (Многоцентровое открытое рандомизированное исследование эффективности препаратов Экватор и МерТенил у больных с артериальной гипертензией и стенокардией напряжения), в которых используется препарат Экватор в качестве базовой терапии у пациентов с АГ. По предварительным данным исследования ЭКСПЕРТ, трехмесячная терапия препаратом ЭКВАТОР приводит к значимому снижению АД и улучшению качества жизни.

В заключение следует отметить, что вообще для улучшения контроля повышенного АД необходимо больше применять готовые лекарственные формы, содержащие комбинации лекарственных препаратов, частота использования которых в России крайне низкая.

Литература

1. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28.
2. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (3): 286–92.
3. Glezer M, Avakian A. Resistant hypertension. Ways to overcome. *Problems of women's health* 2012; 7 (1): 29–46. Russian (Глезер М. Г., Авакян А. А. Резистентная артериальная гипертензия. Пути преодоления проблемы. *Проблемы женского здоровья* 2012; 7 (1): 29–46).
4. Oliveira L, Costa-Neto C, Nakaie C, et al. The Angiotensin II AT1 Receptor Structure-Activity Correlation in the Light of Rhodopsin Structure. *Physiol. Rev* 2007; 87: 565–92.
5. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Internal Medicine* 2008; 264 (3): 224–36.
6. Astashkin EI, Glaser MG. New data on the functioning of the renin-angiotensin system: the role of intracellular (intracrine) system. *Problems of Women's Health* 2012, 7 (1): 47–54. Russian (Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Новые данные о функционировании ренин-ангиотензиновой системы: роль внутриклеточной (интракринальной) системы. *Проблемы женского здоровья* 2012; 7 (1): 47–54).
7. Mehta P, Griendling K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in cardiovascular system *Am J Physiol (Cell Physiol)* 2007; 292: C 82–97.
8. Opie LH. Angiotensin converting enzyme. NY 1999; 274 p.
9. Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P, et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; 26: 831–43.
10. Fleming I, Kohlstedt K, Busse R. The tissue renin-angiotensin system and intracellular signalling. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 8–13.
11. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.
12. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J Physiol* 2007; 580: 31–7.
13. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417–27.
14. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm *Trends Endocrin. Metab* 2007; 18: 208–14.
15. De Mello WC. Cardiac intracrine renin angiotensin system. Part of genetic reprogramming? *Regul Pept* 2006; 133: 10–2.
16. Re RN, Cook JL. The intracrine hypothesis: an update. *Regul Pept* 2006; 133: 1–9.
17. Baker KM, Chernin MI, Schreiber T, et al. Evidence of a novel intracrine mechanism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Regul Pept* 2004; 120: 5–13.
18. Natesh R, Schwager SLU, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme–lisinopril complex. *Nature* 2003; 421: 551–4.
19. Sturrock ED, Natesh R, van Rooyen JM, Acharya KR. Structure of angiotensin I — converting enzyme. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61 (21): 2677–86.
20. Fernandez JH, Hayashi MAF, Camargo ACM, Neshich G. Structural basis of the lisinopril-binding specificity in N- and C-damains of human somatic ACE. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 219–26.
21. Astashkin EI, Glezer MG Effect of lisinopril on the hormonal and tissue RAS. *Physician* 2009; 7: 1–6. Russian (Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Влияние лизиноприла на гормональные и тканевые РАС. *Врач* 2009; 7: 1–6).
22. Rizzoni D, Muesan ML, Porteri E, et al. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1997; 15 (2): 197–204.
23. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-Mediated Regression of Myocardial Fibrosis in Patients With Hypertensive Heart Disease. *Circulation* 2000; 102 (12): 1388–93.
24. Geiger H, Fierbeck W, Mai M, et al. Effects of early and late antihypertensive treatment on extracellular matrix proteins and mononuclear cells in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 1997; 51 (3): 750–61.
25. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288 (23): 2981–97.
26. Reisin E, Weir M, Falkner B, et al. Treatment in Obese Patients With Hypertensive; (TROPHY) Study Group Lisinopril Versus Hydrochlorothiazide in Obese Hypertensive Patients A Multicenter Placebo Controlled Trial *Hypertension* 1997; 30: 140–5.
27. Glezer MG, Boiko, NV, Abidinova AZ Improved structural and functional cardio-vascular system in the prevention of heart failure antihypertensive therapy with ACE inhibitors. Abstracts. "Heart failure", Moscow, 13–14 December 2001. Russian (Глезер М. Г., Бойко Н. В., Абыльдинова А. Ж. Улучшение структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в профилактике сердечной недостаточности на фоне антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ. Тезисы докладов. «Сердечная недостаточность», М., 13–14 декабря 2001).
28. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–92.
29. GISSI-3 Invesrigators. Effect of Lisinopril Treatment on Early Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction at Different Risk Profile: Data From The GISSI-3 Study. *JACC* 1999; 82A: poster 902–35.
30. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.
31. Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong P, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312–8.
32. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
33. Dahl f 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.
34. Naidu MU, Usha PR, Rao TR, Shobha JC. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension. *Postgrad Med J* 2000; 76 (896): 350–3.
35. Cappuccio FP, Markandu ND, Singer RR, MacGregor GA. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. *J Hypertens* 1993; 11 (8): 839–47.

Нарушения углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца: прогностическое значение, эффективность реваскуляризационных вмешательств

Кремнева Л. В.², Пурсанова Т. С.¹, Абатурова О. В.¹

¹ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ;

²ГАУЗ ТО «Тюменский институт терапии». Тюмень, Россия

В обзоре литературы представлены данные о распространенности и прогностической значимости нарушений углеводного обмена: сахарного диабета (СД) 2 типа, предиабета — гипергликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Изложены результаты крупных исследований о сравнительной эффективности современной медикаментозной терапии и методов реваскуляризации миокарда — чрескожных коронарных вмешательств и коронарного шунтирования у больных ИБС с СД.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, нарушения углеводного обмена, реваскуляризация миокарда.

Поступила 04/07–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 79-84

Carbohydrate metabolism disorders and coronary heart disease: prognostic value and revascularisation effectiveness

Kremneva L. V.², Pursanova T. S.¹, Abaturova O. V.¹

¹Tumen State Medical Academy; ²Tumen Institute of Therapy. Tumen, Russia

This literature review presents the data on the prevalence and prognostic value of carbohydrate metabolism disorders, such as Type 2 diabetes mellitus (DM) and pre-diabetes — fasting hyperglycaemia and impaired glucose tolerance, among patients with coronary heart disease (CHD). The authors present the results of large studies on comparative effectiveness of modern pharmacological treatment and myocardial

revascularisation (percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery) in patients with CHD and DM.

Key words: coronary heart disease, carbohydrate metabolism disturbances, myocardial revascularisation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 79-84

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности населения во всем мире. В России смертность от сердечно-сосудистой патологии превышает в >3 раза аналогичные показатели в странах Западной Европы [1]. Смертность и сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в существенной мере зависят от ассоциированных факторов риска (ФР), среди которых большое значение имеют нарушения углеводного обмена — сахарный диабет (СД) и предиабет.

Предиабет включает в себя нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и гипергликемию натощак (ГНН). Нарушения углеводного обмена широко распространены и имеют тенденцию к дальнейшему росту. СД — одно из самых распространенных заболеваний в мире. Заболеваемость СД удваивается каждые 10–15 лет. К настоящему времени в мире насчитывается ~264 млн. больных СД. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2025г их число увеличится в 1,5 раза и составит 380 млн. человек, преимущественно за счет пациентов с СД 2 типа (СД-2).

Такая же тенденция характерна для России, где на 1 января 2009г, согласно данным Государственного

регистра, числится ~3 млн. больных СД. Однако по данным эндокринологического научного центра, истинная численность больных СД в России составляет ~9–10 млн. [2, 3]. Но СД лишь видимая верхушка айсберга. Распространенность предиабета еще выше.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации исследований диабета и Европейского общества кардиологов (2007), ГНН диагностируют при уровне глюкозы в капиллярной крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л, а НТГ — при уровне глюкозы в плазме через 2 ч после глюкозотолерантного теста $\geq 7,8$ ммоль/л, но $< 11,1$ ммоль/л [4]. ГНН и НТГ связаны с инсулинорезистентностью (ИР) и способны прогрессировать в СД-2. Среди лиц с НТГ риск развития СД-2 составляет в среднем 5% в год.

По данным мета-анализа 8 крупномасштабных исследований, в настоящее время в мире НТГ и ГНН имеют >300 млн. человек, а к 2025г их число увеличится до 500 млн. [5]. При этом выявлено следующее соотношение различных форм нарушения углеводного обмена в популяции с высоким риском СД в возрасте 50–69 лет: среди мужчин нормогликемия имеется у 42%, ГНН — у 17%, НТГ — у 21%, впервые диагностированный СД

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3452) 29–43–44

e-mail: library@cardio.tmn.ru

[¹Кремнева Л. В.² — д. м. н., ведущий научный сотрудник, Пурсанова Т. С.¹ — аспирант, Абатурова О. В.¹ — д. м. н., профессор кафедры ФПК и ППС].

у 20% лиц; среди женщин нормогликемия диагностируется у 50%, ГГН — у 9%, НТГ — у 26%, впервые диагностированный СД — у 15% пациентов.

Нарушения углеводного обмена опасны своими макро- и микрососудистыми осложнениями. По данным ВОЗ, каждый год на планете умирают ~ 4 млн. больных СД; из-за осложнений СД проводят >1 млн. ампутаций нижних конечностей, 600 тыс. пациентов теряют зрение, у 500 тыс. развивается терминальная почечная недостаточность [3].

У больных СД распространенность и выраженность традиционных ФР ИБС выше, чем у лиц без СД. При СД имеются специфические: ГГ, гиперинсулинемия (ГИ), ИР, диабетическая кардиомиопатия (КМП) и др. нарушения, способствующие раннему развитию и неблагоприятному течению ИБС. СД приводит к трехкратному повышению риска развития ССО у мужчин и девятикратному — у женщин [6].

Среди причин смертности больных СД основная доля приходится на ССО [7-11]. По данным крупного исследования EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting) (1999), частота развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта (МИ) у больных СД в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [12]. Тяжесть течения указанных осложнений, инвалидизация и смертность от них существенно выше у больных СД, чем у лиц без СД [13]. Показано, что у больных СД частота ССО возрастает при показателях гликемии, даже немного превышающих норму. А снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на 1% приводит к уменьшению частоты ИМ на 14% [14].

Согласно проведенным ранее крупным исследованиям DIGAMI (Diabetes mellitus Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction) 1999; Gusto IIb (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries II) 2000; OPUS-TIMI 16 (Orbifiban in Patients with Unstable coronary Syndromes — Thrombolysis In Myocardial Infarction 16) 2003; Euro Heart Survey, 2004; GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) 2004; DIGAMI, 2005, больные СД имеют неблагоприятный ближайший и отдаленный прогнозы после эпизода обострения ИБС [15–20]. Повышенный риск осложнений выявлен как у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST), так и без подъема сегмента ST (ИМ↓ST), а также у лиц с нестабильной стенокардией (НС) [18]. По данным регистра GRACE (2004), у больных СД летальность при ИМ↑ST составила 11,7%, при ИМ↓ST — 6,3%, при НС — 3,9%, у пациентов без СД — 6,4%, 5,1% и 2,9%, соответственно [19]. Относительный риск (ОР) отдаленной смертности после перенесенного ИМ у больных СД составил 1,3–5,4 [21, 22].

Важно отметить, что повышенный риск ССО и смертности характерен не только для больных СД, но также для пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена. Было показано, что среди больных с впервые выявленным СД ~ 50% лиц уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Предполагают, что это связано с тем, что метаболические нарушения приводят к поражению органов-мишеней (ПОМ) уже на стадии предиабета и обуславливают повышенный риск ССО у пациентов с ГН и НТГ. Считают, что НТГ повышает риск развития ССО и сердечной смерти даже в большей степени, чем дислипидемия (ДЛП) [23].

Был выполнен мета-анализ 38 исследований, включавших в общей сложности данные о 217150 пациентах.

Обнаружено, что пороговый уровень ГГН, при котором начинает проявляться отрицательный эффект постнагрузочной гликемии, составляет 100 мг/дл. У лиц с максимальными значениями постнагрузочной гликемии (150–194 мг/дл) риск ССЗ был на 27% выше, чем среди участников исследования с минимальным повышением уровня глюкозы после углеводной нагрузки (69–107 мг/дл). При этом постнагрузочная ГГ повышала сердечно-сосудистый риск (ССР) среди женщин на 56% vs 24% среди мужчин [24].

Доказательства повышенного риска ССО у пациентов с ГГН приводятся в исследовании [25]. Авторы проанализировали частоту случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, МИ или транзиторных ишемических атак (ТИА) на протяжении 6,8 лет у 2763 женщин с ИБС. Среди лиц с ГГН (6,1–6,9 ммоль/л) риск сердечно-сосудистых событий (ССС) был повышен — отношение рисков 1,37 [25].

Подтверждения повышенного риска смертности больных при ГГН >6,1 ммоль/л получено в исследовании [26]. Авторы наблюдали 1236 мужчин на протяжении 13,4 лет с целью определения связи между ГГН, НТГ и общей смертностью (ОС). Установлено, что ОС не повышается при ГГН <6,1 ммоль/л. При значениях ГГН 6,1–6,9 ммоль/л ОС повышается на 40%, при значениях ГГН 7,0–7,7 ммоль/л — удваивается. Результаты исследования свидетельствуют, что у пациентов как с ГГН, так и с НТГ имеется более высокий риск смерти, чем у здоровых лиц, но более низкий, чем у больных СД. В этом исследовании получены также важные данные о том, что глюкозо-толерантный тест повышает прогностическое значение ГГН, и этим тестом не следует пренебрегать.

Аналогичные данные обнаружены в исследовании DECODE () (1999) при наблюдении на протяжении 7 лет 25 тыс. пациентов. При НТГ риск сердечно-сосудистой смерти повышался в 1,32 раза по сравнению с лицами с нормогликемией, а у пациентов с ГГН — только в 1,14 раза [27]. Исходя из результатов проведенных исследований, ведущую роль в профилактике развития СД-2 и ССО отводят коррекции постпрандиальной ГГ.

Для прогноза развития ССО у больных с нарушениями углеводного обмена и оценки эффективности сахароснижающей терапии используют HbA1c. HbA1c — интегральный показатель, который зависит как от уровня тощаковой, так и постпрандиальной гликемии, причем вклад последней в общий уровень гликемии возрастает при приближении HbA1c к нормальным значениям ≤6% [28]. HbA1c отражает колебания уровня глюкозы в крови в предшествующие 6–8 нед. HbA1c рассматривают как один из факторов ССР, наряду с такими классическими ФР как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС). В крупном проспективном исследовании EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation of Cancer — Norfolk) (2001), включавшем 2562 пациента, выявлено, что у лиц мужского пола повышение HbA1c на 1% сопровождалось увеличением смертности от ССО на 38%, а от ИБС — на 44% [29].

Снижение HbA1c у больных СД приводит к уменьшению риска развития ССО как при стабильном течении ИБС, так и после эпизода обострения ИБС. При продолжении исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), 1993 (11-летнее наблюдение) показано, что поддержание HbA1c на уровне ~7% в течение 7–10 лет у больных СД снижает частоту возникновения ИМ,

МИ, сердечной смерти на 15% [30]. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) (1998) снижение HbA1c на 1% у больных СД-2 уменьшало частоту ИМ на 14% [14]. В исследовании DIGAMI (1999) интенсивная коррекция ГГ у 620 больных СД-2 и острым коронарным синдромом (ОКС) сопровождалась снижением на 28% показателя относительной смертности на протяжении последующего года [15].

К настоящему времени имеется много доказательств того, что достижение уровня гликемии, близкого к норме, ассоциируется со снижением риска развития ССО у больных СД. Однако вопрос о целевых уровнях гликемии и HbA1c у больных СД с сердечно-сосудистой патологией долгое время оставался не решенным. Результаты проведенных исследований по оценке целевых уровней гликемии и HbA1c оказались неоднозначными. В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation) (2008) интенсивный контроль глюкозы крови с достижением целевого уровня HbA1c — 6,5% снижал частоту макро- и микрососудистых осложнений СД на 10%, риск протеинурии — на 30%, выявлена тенденция к уменьшению сердечной смертности [31].

Однако в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (2009) [32] и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) (2009) [33] не получено данных о преимуществах интенсивной сахароснижающей терапии в отношении снижения риска ССО у больных СД. В исследовании ACCORD (2009) [32] ОС была на 22% выше среди пациентов, которым проводили интенсивную сахароснижающую терапию (средний уровень HbA1c 6,4%) в сравнении с группой (гр) больных, получавших стандартное лечение (средний уровень HbA1c 7,5%). Считают, что одной из причин такого результата явилась высокая частота гипогликемий при интенсивном лечении СД. В ранее проведенной работе [34] показано, что однократное снижение уровня глюкозы <2,9 ммоль/л в период стационарного лечения ассоциировалось с 93% повышением ОР госпитальной сердечно-сосудистой смерти.

В исследовании VADT (2009) частота ССО и смерти у больных СД при интенсивной и стандартной сахароснижающей терапии не различалась [33].

Исходя из результатов выше представленных исследований, в 2009г экспертами Американской ассоциации диабета, Европейской ассоциации по изучению диабета принят консенсус по медикаментозному лечению больных СД-2. Эксперты считают, что целевые уровни HbA1c у больных СД в целом должны составлять <7%. Однако у лиц с недавним СД без выраженной сердечно-сосудистой патологии и минимальным риском гипогликемии HbA1c должен быть близким к ≤6%. У больных с тяжелыми микро- и макрососудистыми осложнениями, сочетанными серьезными заболеваниями, тяжелыми гипогликемиями в анамнезе приемлем менее жесткий контроль HbA1c [35].

Эффективность различных методов реваскуляризации миокарда у больных с нарушениями углеводного обмена

Среди всех больных ИБС, подвергающихся коронарной реваскуляризации, около четверти составляют пациенты с СД-2 [36]. Тем не менее, к настоящему времени имеются лишь единичные крупные исследования по изучению эффективности вмешательств по реваскуляризации у больных СД. Имеющиеся данные об эффективности методов реваскуляризации миокарда — чрескожное

коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ), были получены в основном при подгрупповом анализе крупных исследований, включавших больных СД. В доступной литературе отсутствуют какие-либо сведения об эффективности ЧКВ и КШ у больных с предиабетом.

У больных СД с многососудистым поражением коронарного русла и стабильным течением ИБС предпочтительным методом реваскуляризации миокарда считают КШ [37,38]. Основанием для выбора метода реваскуляризации миокарда у больных ИБС с СД долгое время служили результаты исследования BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) (1999) [37]. В данной работе была проведена оценка влияния ЧКВ без стентирования и КШ на продолжительность жизни больных СД. Исследование не было специально спланировано для изучения эффективности КШ и ЧКВ у больных с нарушениями углеводного обмена, но 19% (n=353) от всех лиц, включенных в исследование, составляли больные СД. Показано, что госпитальная летальность была несколько выше у больных СД после КШ, чем после ЧКВ — 1,3% vs 1,1% (p<0,01). Через 7 лет после КШ были живы 86,8% больных СД, а после ЧКВ — только 55,8% (p<0,01), т.е. отдаленный прогноз был существенно лучше у пациентов, перенесших КШ, чем ЧКВ. Отдаленная смертность была наиболее низкой при использовании в качестве шунта внутренней маммарной артерии. У больных СД, перенесших КШ, за 7 лет наблюдения было меньше ИМ — 34,8% vs 50% (p=0,049), повторных реваскуляризаций миокарда — 13,1% vs 59,7% (p<0,01). Среди больных без СД различий в выживаемости за 7 лет наблюдения между гр ЧКВ и КШ не обнаружено.

Аналогичные результаты получены в 2 рандомизированных исследованиях EAST (Emory Angioplasty versus Surgery Trial) (1994) [38] и CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Intvstiation) (1995) [39]. Среди больных СД-2 лучшие показатели долгосрочной (через 8 лет в исследовании EAST и через 4 г в исследовании CABRI) выживаемости зарегистрированы после КШ в сравнении с ЧКВ без стентирования, однако различия между гр не достигали статистической достоверности.

В последующих исследованиях процедура ЧКВ сопровождалась стентированием артерий, что позволило существенно снизить частоту рестенозов и окклюзий сосудов.

Как показали эти исследования, у больных СД частота рестенозов артерии после имплантации металлических стентов была достаточно высокой, поэтому КШ оставалось преимущественным методом реваскуляризации у этой категории пациентов. Так, в исследовании ARTS-I (Arterial Revascularization Therapy Study) (2001) потребность в повторных вмешательствах на коронарных артериях (КА) у больных СД-2 была выше после ЧКВ с имплантацией металлических стентов, чем после КШ — 3,1% и 22,3% (p<0,01). Показатели смертности через 1 г и 3 г после ЧКВ и КШ достоверно не различались [40]. По данным [41], у больных СД стентирование КА уменьшает частоту рестенозов при вмешательствах на крупных сосудах (диаметр >3 мм), но при меньшем диаметре КА различия в частоте рестенозов сохраняются — 44% vs 23%, в результате чего смертность, ИМ и повторные реваскуляризации миокарда через 6–12 мес. после ЧКВ были значимо чаще.

Широкое использование стентов, покрытых лекарственными средствами — сиролимусом, паклитакселом, позволило существенно снизить частоту рестенозов КА. Тем не менее, в исследованиях RAVEL (**R**andomised study with the sirolimus-eluting Bx **VE**LOCITY stent in the treatment of de novo native coronary artery lesions) (1995), SIRIUS (Sirolimus-eluting Stent in de novo native coronary lesions) (2001), AWESOME (The Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation) (2002) при имплантации покрытых стентов больным СД частота рестенозов все равно оставалась достаточно большой [42–44].

При мета-анализе 5 исследований, включавших в общей сложности 1543 пациентов с СД и ИБС, также не получено данных о прогностических преимуществах КШ над ЧКВ с применением стентов с лекарственным покрытием. Частота смертельных исходов и ИМ за 12–36 мес. достоверно не различалась. Обнаружена более высокая вероятность цереброваскулярных осложнений в группе КШ [45].

В 2009 г были опубликованы результаты крупного исследования SYNTAX (**S**ynergy between percutaneous coronary intervention with **T**axus and cardiac surgery), включавшего 3075 больных с многососудистым поражением КА и /или стенозом ствола левой КА, из них у 452 имелся СД. Больным проводили КШ или ЧКВ с имплантацией стентов, покрытых паклитакселом. В указанном исследовании выявлены те же закономерности, что и в предыдущих. У больных СД кумулятивная частота смертей, ИМ, МИ на протяжении года после КШ и ЧКВ со стентированием достоверно не различалась, однако потребность в повторных реваскуляризациях была существенно выше после ЧКВ [46]. В отдаленные сроки преимущества КШ над ЧКВ были продемонстрированы только для пациентов с очень «сложными» поражениями коронарного русла [47].

В 2009 и 2010 г. опубликованы результаты еще двух крупных многоцентровых исследований BARI 2D и CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) [48, 49]. Эти исследования были специально спланированы для уточнения эффективности различных стратегий лечения больных СД-2.

В исследовании CARDia (2010) включены 510 больных СД с многососудистым поражением КА. Не выявлено различий в частоте ОС и частоте комбинированной конечной точки (смерть, МИ, ИМ) на протяжении года наблюдения между группами КШ и ЧКВ со стентированием КА, в т.ч. при имплантации стентов с лекарственным покрытием. Частота повторных реваскуляризаций была существенно выше после ЧКВ, чем после КШ [49].

В исследовании BARI 2D (2009) сравнивали эффективность реваскуляризационных вмешательств и медикаментозного лечения. В исследование включены 2368 больных СД-2 с многососудистым поражением КА. Больные из гр медикаментозного лечения получали интенсивную терапию, включавшую кроме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), дезагрегантов, статинов, сахароснижающие препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину — инсулин-сенситайзеры — метформин или розиглитазон, либо средства, увеличивающие содержание инсулина в организме (инсулин или препараты сульфонилмочевины). Больным из гр реваскуляризации проводили либо ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, либо КШ с использованием в качестве шунта внутренней

маммарной артерии. Через 5 лет наблюдения показатели смертности, а также кумулятивная частота смертей, ИМ и МИ практически не различалась между гр медикаментозной терапии и реваскуляризации. Однако эффективность КШ в отношении кумулятивной частоты смертей, ИМ, МИ была все же выше эффективности медикаментозной терапии, но только среди пациентов, получавших инсулин-сенситайзеры, прежде всего за счет более низкой частоты развития ИМ [48].

Авторы исследования BARI 2D (2009) пришли к выводу, что любые методы реваскуляризации в сравнении с интенсивной медикаментозной терапией не увеличивают продолжительность жизни больных СД с хроническим течением ИБС. На показатель смертности не влияет и характер проводимой сахароснижающей терапии. КШ в сравнении с медикаментозной терапией более выражено уменьшает симптомы стенокардии и риск развития тяжелых ССО, при этом преимущества КШ наиболее отчетливо выявляются в гр больных СД, у которых для коррекции углеводного обмена применяли инсулин-сенситайзеры. Поэтому сегодня считают, что реваскуляризация миокарда показана больным СД при высоком функциональном классе стенокардии для улучшения качества жизни (КЖ); показатели смертности ЧКВ и КШ не улучшают.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у больных СД риск развития ССО при КШ выше, чем у лиц без СД. У больных СД после КШ в раннем послеоперационном периоде чаще регистрируют МИ, почечную недостаточность, инфекционные осложнения. Показатель 30-суточной смертности после КШ выше у больных с СД, чем у лиц без СД. Показатели долгосрочной смертности и потребность в повторных реваскуляризациях также выше у больных СД, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [50]. У больных СД труднее достичь удовлетворительного уровня реваскуляризации, у них чаще возникают реокклюзии в зоне вмешательства, новые стенозы КА. Из-за высокой частоты микрососудистых поражений у больных СД хуже восстанавливается коронарная микроциркуляция (МЦ) и чаще возобновляются приступы стенокардии [51].

Результаты проведенных исследований послужили основанием для разработки Европейским обществом кардиологов, Европейским обществом по изучению СД и Европейской ассоциацией торакальных хирургов рекомендаций по применению коронарной реваскуляризации у этой гр больных [52].

Согласно указанным рекомендациям, при ОКС у больных СД методом выбора восстановления коронарного кровотока является ЧКВ. АКШ при остром ИМ↑ST имеет ограниченное значение из-за высокого риска смертности и показано только в тех случаях, когда ЧКВ оказалось неудачным, а зона повреждения миокарда достаточно обширна, а также при сопутствующих повреждениях клапанов или др. структур миокарда.

У больных СД с хронической ИБС и многососудистым поражением КА предпочтением отдадут КШ над ЧКВ. В случае выполнения ЧКВ у больных СД вмешательство должно быть выполнено с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, при этом избирательно показаны ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, особенно в случаях ОКС. Строгий гликемический контроль после коронарных вмешательств улучшает их результаты у пациентов с СД. Наиболее эффективным методом

коррекции ГГ при проведении КШ является непрерывная инфузия инсулина.

Таким образом, у больных хронической ИБС в сочетании с нарушениями углеводного обмена имеется очень высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Лечебная тактика у этих пациентов должна включать меры, направленные на различные звенья патогенеза ИБС и ассоциированных с ней состояний: контроль уровня гликемии, АД, липидного спектра крови, тромботических осложнений, хирургические методы восстановления коронарного кровотока. Существующие к настоящему

времени методы реваскуляризации миокарда: ЧКВ с использованием современных покрытых лекарствами стентов и КШ с использованием в качестве шунтов внутригрудных артерий, в сравнении с интенсивной медикаментозной терапией не способны увеличить продолжительность жизни больных СД-2, но существенно улучшают их КЖ. Применение КШ в сочетании с современной интенсивной медикаментозной терапией, включающей сахароснижающие препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину, снижает частоту ССС, преимущественно за счет снижения риска развития ИМ.

Литература

1. Medical and demographical parameters of Russian Federation — 2006 year. Statistical materials. М. 2007; 188 p. Russian (Медико-демографические показатели Российской Федерации — 2006 год. Статистические материалы. Москва 2007; 188 с).
2. Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus is global medical and social problem of modernity. *Consilium Medicum* 2001; 12: 5–8. Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет — глобальная медико-социальная проблема современности. *Consilium Medicum* 2001; 12: 5–8).
3. Suntsov UI, Bolotskaya LL, Maslova OV, Kazakov IV. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its extent in Russian Federation. *Diabetes mellitus* 2011; 1: 15–8. Russian (Сунцов Ю. И., Болотская Л. Л., Маслова О. В., Казаков И. В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет* 2011; 1: 15–8).
4. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
5. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–7.
6. Juutilainen A. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004; 27: 2898–904.
7. Panova EI, Korneva KT. Diabetes mellitus of 2d type and unfavourable prognostically faetors. *Clinical medicine* 2010; 6: 43–7. Russian (Панова Е. И., Корнева К. Т. Сахарный диабет 2-го типа и прогностически неблагоприятные факторы. *Клиническая медицина* 2010; 6: 43–7).
8. Alexandrov AA, Yadrinhinskaya MK, Kuharenko CC. Atrial fibrillation: new type of diabetes mellitus in 21 century. *Diabetes mellitus* 2011; 1: 53–60. Russian (Александров А. А., Ядрихинская М. К., Кухаренко С. С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. *Сахарный диабет* 2011; 1: 53–60).
9. Genuth S, Alberti KG, Benett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (11): 3160–7.
10. Du XT, de Galan B, Abadir E, et al. Risk of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE Study. *Eur Heart J* 2009; 30 (9): 1128–35.
11. Cook S, Windecker S. Revascularisation of coronary diabete in patients with diabetes mellitus. *Swiss Med WKLY* 2009; 139: 654–64. www.smw.ch.
12. Marso SP, Lincoff M, Ellis SG, et al. Optimizing the percutaneous outcome for patients with diabetes mellitus. Results of the EPYSTENT Diabetic Substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477–84.
13. Marks JB, Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes. *J Diabet Complicat* 2000; 14: 108–15.
14. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
15. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999; 99: 2626–32.
16. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the CUSTO-IIIb study. *Custo-IIIb Investigators. Eur Heart J* 2000; 21: 1750–8.
17. Bhadriraju S, Cannon CP, De Franco AC, et al. Association between blood glucose and long term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 trial. *Circulation* 2003; 108: 1475.
18. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. Euro Heart Survei Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–90.
19. Franklin K, Goldberg RJ, Spenser F, et al. The GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1357–463.
20. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Waldenstrom for the DIGAMI 2 Investigator Intence metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650–1.
21. Jacoby R, Nesto R. Acute myocardial infarction in the diabetic patients: pathophysiology, clinical course, and prognosis. *JACC* 1992; 20: 736–44.
22. Granger CB, Callif RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) study group. *JACC* 1993; 21: 4: 920–5.
23. Saharova NC, Mischeleva TO, Starodubova AV, Kislyak OA. Prevention of diabetes mellitus of 2d type and cardiovascular complications in patients with prediabetes. *Medical affair* 2008; 4: 2–7. Russian (Сахарова Н. С., Мышелева Т. О., Стародубова А. В., Кисляк О. А. Профилактика СД II типа и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с предиабетом. *Лечебное дело* 2008; 4: 2–7).
24. Levitan E. Hyperglycemia — is risk factor of cardiovascular diseases in patients who don, t suffer from diabetes mellitus. *Arch Intern Vtd* 2004; 164: 2147–55.
25. Kanaya A. Fasting hyperglycemia is not significant predictor of future cardiovascular events in women having ischemis heart disease. *Ann Intern Med* 2005; 142: 813–20.
26. Sorkin JD, Muller DC, Fled JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Rare* 2005; 28: 11: 2626–32.
27. DECODE, 1999. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
28. Pecoraro RE, Chen MS, Porte DL. Glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose in the assessment of outpatient Care 1982; 5: 592–9.
29. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al Glycated haemoglobin, diabetes and mortality in men in Norfolk cohort of European nutrition (EPJC –Norfolk). *BMJ* 2001; 322 (7277): 15–8.

30. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 329: 977–86.
31. ADVANCE Collaborative Group et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
32. Dluhy RG, McMahon G. T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2009; 358 (2): 2630–3.
33. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
34. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255–61.
35. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trial. *JACC* 2009; 53 (3): 298–304.
36. Wijns W, Kolh Ph, Danchin N, et al. EAST Clinical Guidelines Committee: Kolh Ph., Alfieri O, Dunning J., Elia S. et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EAST). *Eur Heart J* 2010; 20: 2501–55.
37. The BARI Investigators. Seven — year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *JACC* 2000; 35: 1122–9.
38. King SB, Kosinski AS, Guyton RA, et al. EAST Investigators. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *JACC* 2000; 35: 1116–21.
39. Kurbaan AS, Borker TJ, Ilesley CD, et al. CABRI Investigators Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001; 87: 947–50.
40. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001; 104: 533–8.
41. Abzaiday A, Kornowski R, Mintz OS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute clinical outcomes following coronary stent implantation. *JACC* 1998; 32: 584–9.
42. Carrozza JP, Ho KKL, Neimann D, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse 6-month angiographic and clinical outcome following coronary stenting. *Circulation* 1998; 98: 1–79.
43. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-elutini stents one-year angiographic and Intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007–11.
44. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angins and risk factors for adverse outcome with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *JACC* 2002; 40: 1555–66.
45. Lee MS, Yang T, Dhoot J, et al. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; 105 (11): 1540–4.
46. Serruys PW, Morice MC, Kappetein P, et al. For the SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 10: 961–72.
47. Banning AP, Westaby S, Morice MC, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcome with cardiac surgery and paclitaxel — eluting stents. *JACC* 2010; 55 (11): 1067–75.
48. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. for the BARY 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Tupe 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 24 (360): 2503–15.
49. Kapur A, Hall RL, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetes patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *JACC* 2010; 2: 55: 432–40.
50. Feit F, Brooks MM, Sopko G, et al. Long- term clinical outcome in the bypass Angioplasty Revascularozation Investigation Registry. *Circulation* 2000; 101: 2795–802.
51. Alexandrov AA. Diabetes mellitus and interventional cardiology: if to tell the truth... *CONSILIUM MEDICUM* 2009; 12 (11): 9–17. Russian (Александров А. А. Сахарный диабет и интервенционная кардиология: если к правде святой ... *CONSILIUM MEDICUM* 2009; 12 (11): 9–17).
52. Ryderyn L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.

Оценка жесткости аорты у больных артериальной гипертензией и ожирением

Шупенина Е. Ю., Ющук Е. Н., Хадзегова А. Б., Иванова С. В., Садулаева И. А., Надина Е. В., Хучинаева А. М., Васюк Ю. А.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова. Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в большинстве развитых стран мира. Важную роль в патогенезе этих заболеваний играет морфофункциональное состояние крупных артерий. В настоящее время существует два основных метода оценки жесткости аорты: определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), анализ центральной ПВ. С возрастом аорта становится более жесткой, что проявляется увеличением СРПВ, центрального артериального давления, параметров отраженной ПВ. Аналогичные изменения показателей могут

выявляться в молодом возрасте при артериальной гипертензии. Информация о влиянии ожирения на жесткость аорты противоречива и требует дальнейшего уточнения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, скорость пульсовой волны, центральное артериальное давление.

Поступила 24/04–2013

Принята к публикации 23/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 85-88

Aortic stiffness assessment in patients with arterial hypertension and obesity

Shupenina E. Yu., Yushchuk E. N., Khadzegova A. B., Ivanova S. V., Sadulaeva I. A., Nadina E. V., Khuchinaeva A. M., Vasyuk Yu. A. A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death in most developed countries. Morphological and functional status of large arteries plays an important role in the pathogenesis of CVD. At the moment, there are two main methods of aortic stiffness assessment: pulse wave velocity (PWV) measurement and central PW analysis. In advanced age, aortic stiffness increases, which manifests in increased PWV, elevated central blood pressure, and increased parameters of

reflected PW. Similar changes can be observed in young patients with arterial hypertension. The existing evidence concerning obesity effects on aortic stiffness is contradictory and warrants further clarification.

Key words: arterial hypertension, obesity, pulse wave velocity, central blood pressure.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 85-88

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в большинстве развитых стран мира. Важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы играет морфофункциональное состояние крупных артерий [1]. Крупные артерии, такие как аорта, сонные и подвздошные, не только доставляют кровь от сердца к периферическим тканям, но и являются своеобразным «амортизатором», преобразующим пульсирующий кровоток в равномерный. Благодаря пространственно организованной сети волокон эластина, аорта и другие крупные артерии могут расширяться под действием высокого давления и поглощать энергию, возникающую во время сокращения сердца. Волокна коллагена препятствуют чрезмерному растяжению артерий, а слой гладкомышечных клеток (ГМК) поддерживает давление, необходимое для нормального кровоснабжения органов во время диастолы [2].

С возрастом сеть эластиновых волокон разрушается, и даже небольшое растяжение артерии приводит к преждевременной активации волокон коллагена, и как следствие, повышению жесткости артериальной стенки. Этот длитель-

ный процесс вносит «пассивный» вклад в развитие ригидности крупных артерий [3].

При стойком повышении артериального давления (АД), например, при артериальной гипертензии (АГ), нарушается регуляция тонуса ГМК. Длительное стрессовое состояние мышечного слоя артериальной стенки является пусковым механизмом к ее ремоделированию. Волокна эластина заменяются коллагеном, слой ГМК гипертрофируется, что приводит к сужению внутреннего и расширению наружного диаметра сосуда и быстрому повышению жесткости артериальной стенки [4].

Нарушения липидного и углеводного обмена, характерные для ожирения (Ож), приводят к избыточному росту коллагена, отложению конечных продуктов гликирования и свободных жирных кислот (СЖК) в сосудистой стенке, способствуют развитию атеросклеротических и структурно-эластических изменений крупных артерий [5].

В настоящее время существует множество неинвазивных способов оценки жесткости артериальной стенки, однако только некоторые из них отвечают основным требованиям: основаны на определении достоверных и прогностически

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8-985-767-85-84

e-mail: yvasyuk@yandex.ru

[Шупенина Е. Ю. — к. м. н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, Ющук Е. Н. — д. м. н., профессор кафедры, Хадзегова А. Б. — д. м. н., профессор кафедры, Иванова С. В. — к. м. н., доцент кафедры, Садулаева И. А. — к. м. н., доцент кафедры, Надина Е. В. — аспирант 2-го года обучения на кафедре, Хучинаева А. М. — аспирант 3-го года обучения на кафедре, Васюк Ю. А. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой].

значимых показателей, просты в использовании и проверены на больших группах (гр.) людей. К ним относятся определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), анализ центральной пульсовой волны (ЦПВ) [6].

Сокращение миокарда левого желудочка (ЛЖ) и выброс крови приводит к расширению восходящей дуги аорты и возникновению ПВ, которая распространяется по сосудистому руслу с определенной скоростью. СРПВ в первую очередь зависит от диаметра артерии, толщины и эластических свойств ее стенки. Поэтому для получения информативных данных рекомендуется определять СРПВ в артериях приблизительно одного калибра, со схожими эластическими свойствами [7].

Для расчета скорости необходимо знать время распространения ПВ по ограниченному участку артериального дерева и расстояния между границами этого участка на поверхности тела. В настоящее время наибольшее прогностическое и практическое значение имеет измерение СРПВ в аорте. Для определения времени распространения ПВ по аорте (Δt) используется либо одновременная, либо последовательная регистрация ПВ в сонной и бедренной артериях. При одновременной регистрации (система Complior) Δt определяется как разница между «начальными» точками каротидной и феморальной ПВ [8]. При последовательной регистрации (система SphygmoCor) сначала измеряется время от «начальной» точки ПВ до зубца R на электрокардиограмме (ЭКГ) на сонной и бедренной артериях, а затем вычисляется разница между ними. Для получения достоверных и информативных результатов рекомендуется регистрировать не менее 10 последовательных сердечных сокращений и вычислять среднее значение Δt [9].

Существует несколько вариантов измерения длины аорты на поверхности тела. Чаще всего рекомендуется рассчитывать 80% от прямого расстояния между точками регистрации ПВ на сонной и бедренной артериях. Некоторые исследователи предлагают определять расстояние от яремной вырезки грудины до проксимального (каротидного) и дистального (феморального) положения датчика, а затем из большего расстояния вычитать меньшее, т.к. ПВ в сонной артерии распространяется в противоположном направлении от аорты и бедренной артерии. В ряде случаев рекомендуется прибавлять к этому расстоянию 4 см — длину дуги аорты. Согласно экспертному документу по оценке жесткости аорты в ежедневной практике, нормальное значение каротидно-феморальной СРПВ не превышает 10 м/с [10–12].

По результатам проводимого в различных исследованиях множественного регрессионного анализа возраст является одним из главных факторов, определяющих значение аортальной СРПВ, наряду с АД и частотой сердечных сокращений (ЧСС). С возрастом СРПВ по аорте увеличивается. Это связано с изменением эластических свойств аортальной стенки, наиболее выраженным в крупных артериях. В многочисленных исследованиях показано, что в возрасте 20–40–50 лет СРПВ увеличивается постепенно, а затем происходит резкий подъем, и к 60–65 годам СРПВ в аорте достигает значений, характерных для артерий мышечного типа [13, 14].

Большинство исследований выявили повышение СРПВ у больных АГ по сравнению с нормотониками. В исследовании [15] среднее значение СРПВ у пациентов с АГ составило $11,8 \pm 2,7$ м/с, у нормотоников — $8,5 \pm 1,5$ м/с. Некоторые авторы отмечают наличие достоверной корреляционной взаимосвязи между СРПВ и уровнем систолического (САД), диастолического (ДАД) или среднего АД, однако

в некоторых исследованиях такой зависимости выявлено не было [16]. Основной причиной повышения СРПВ у больных АГ является изменение эластических свойств артериальной стенки, уменьшение внутреннего диаметра сосуда, связанное с ремоделированием артерий [17]. Недавно выполненные исследования показали, что жесткость крупных артерий также зависит от активности симпатической нервной системы (СНС). Повышение активности СНС при АГ приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления (ПСС), сократимости миокарда и ЧСС [18]. ЧСС является важным регулятором эластичности крупных артерий: сосуд становится более жестким, если время для его растяжения ограничено [19]. Таким образом, увеличение СРПВ при АГ обусловлено не только уровнем АД, но и ремоделированием артериальной стенки, преобладанием симпатического влияния на сосуды, повышением ЧСС.

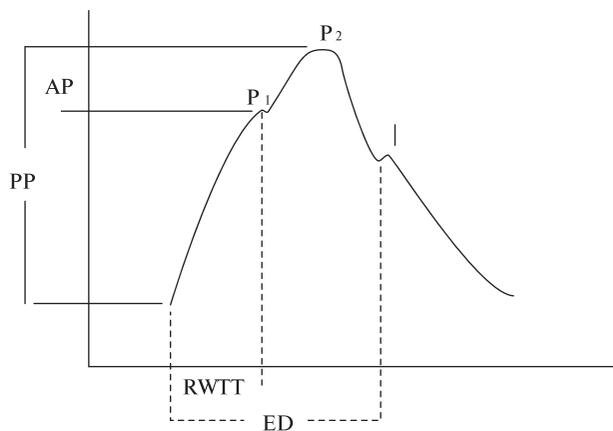
Оценка изолированного влияния Ож на аортальную СРПВ затруднена, а данные исследований противоречивы, т.к. Ож часто сопровождается нарушениями углеводного и липидного обменов, а также АГ. В большинстве исследований увеличение веса, индекса массы тела (ИМТ) или окружности талии (ОТ) сопровождалось повышением СРПВ, однако авторы связывали это с тем, что в группе (гр.) больных с более выраженным Ож увеличивалось количество пациентов с АГ, сахарным диабетом (СД), атеросклерозом, повышалась степень (ст) тяжести этих заболеваний [20, 21]. В некоторых работах взаимосвязи между ст Ож и СРПВ не отмечалось. Например, в работе [22] было выявлено достоверное повышение СРПВ у больных с высоким нормальным АД и АГ, по сравнению с нормотониками, тогда как при увеличении ст Ож СРПВ несколько снижалась [22].

Несмотря на то, что определение СРПВ является «золотым стандартом» оценки жесткости крупных артерий, в последнее время особое внимание уделяется дополнительному методу исследования — анализу ЦПВ [23]. Метод основан на анализе кривой ПВ в аорте, получаемой с помощью аппланационной тонометрии или функции переноса (transfer function) с плечевой (VPlab) или лучевой (SphygmoCor) артерий. В ходе аппланационной тонометрии определяется центральное АД (цАД) и анализируется кривая ПВ в общей сонной артерии (ОСА), имеющей схожие эластические свойства с аортой. Ранее было установлено, что давление внутри сосуда равно давлению, оказываемому датчиком на его стенку, поэтому для расчета цАД и построения графика необходимо, чтобы ОСА была расположена поверхностно и имела под собой плотную структуру. У некоторых пациентов, в частности больных с Ож, проведение аппланационной тонометрии затруднено [24]. В рамках второго метода цАД и кривая ПВ в аорте синтезируются с помощью тонометрических данных, полученных на лучевой или плечевой артериях. Основными достоинствами метода служат его простота и возможность использования у разных гр. людей, в т.ч. у больных с Ож. Основным ограничением исследования считается то, что разработанная математиками функция переноса не учитывает индивидуальные особенности пациента, не позволяет точно оценить влияние внешних факторов на результаты индивидуального исследования [25]. Кроме того, ОСА имеет более схожее строение с аортой, чем плечевая или лучевая артерии. По разным данным, амплификация (увеличение) АД в ОСА, по сравнению с аортой, составляет ~2 мм рт.ст. и существенно увеличивается в плечевой и лучевой артериях, что затрудняет вычисление цАД [26]. Некоторые исследователи считают, что использование лучевой артерии

в анализе (система Sphygmocor) приводит к завышению цАД на ~ 7 мм рт.ст. [27].

Анализ ЦПВ позволяет не только измерить АД в аорте, но и оценить вклад отраженной ПВ в формирование центрального САД. При выбросе крови из ЛЖ в аорте возникает прямая ПВ, которая распространяется по артериальному руслу от сердца к периферии. В то же время сужение артерий, изменение их эластических свойств и разветвление приводит к формированию отраженной ПВ, которая распространяется в обратном направлении. В нормальных условиях отраженная волна соединяется с прямой в конце систолы, увеличивая тем самым центральное САД. Для количественной оценки влияния отраженной ПВ на АД в аорте рассчитывается время распространения отраженной волны (RWTT) и индекс аугментации (AIx) [28]. Для измерения RWTT на восходящей части кривой ПВ определяется ранний систолический пик (рисунок 1). Он соответствует давлению крови, выбрасываемой в аорту ЛЖ (давление выброса). RWTT — это расстояние от «начальной» точки ПВ до раннего систолического пика [29]. Дальнейший прирост АД и поздний систолический пик обусловлены суммарным влиянием прямой и отраженной ПВ на САД. Область кривой, ограниченная ранним и поздним систолическими пиками, называется давлением аугментации. AIx представляет собой отношение давления аугментации к пульсовому АД (ПАД), выраженное в процентах [30]. Величина AIx зависит от эластических свойств аорты и периферических артерий, которые в свою очередь влияют на скорость распространения прямой и отраженной ПВ, и ЧСС. При колебаниях ЧСС изменяется длительность периода изгнания (ED) — расстояния от «начальной» точки кривой ПВ до инцизуры закрытия аортального клапана, соответствующего систоле сердца. Если эластические свойства артерий не изменены, то связанное с ЧСС увеличение или уменьшение скорости распространения прямой и отраженной ПВ не приводит к существенному повышению AIx и центрального САД [31]. Однако некоторые исследователи рекомендуют рассчитывать скорректированный AIx, приведенный к определенной ЧСС, например, 75 уд/мин [32]. Нормальные значения AIx, также как и цАД , до конца не определены. Известно, что у молодого здорового человека значения цСАД , ДАД и ПАД меньше периферического, а AIx не превышает 30% [33]. Возрастные изменения и заболевания, сопровождающиеся увеличением жесткости аорты, приводят к уменьшению разницы между центральным и периферическим АД, поэтому многие исследователи рекомендуют рассчитывать амплификацию ПАД (ПАДп/ПАДа $\times 100\%$) в качестве дополнительного критерия жесткости артериальной стенки. В исследовании [34] амплификация ПАД у пожилых людей составила $1,29 \pm 0,03$, у молодых — $1,5 \pm 0,04$.

С возрастом AIx увеличивается, и может достигать 50% от центрального ПАД. После 60 лет значение AIx практически не меняется. Повышение AIx связано с увеличением скорости распространения прямой и отраженной ПВ, при этом RWTT укорачивается и возврат отраженной ПВ приходится на начало систолы, что приводит к значительному повышению центрального САД и снижению ДАД [35]. По мнению многих исследователей, повышение центрального ПАД способствует развитию гипертрофии и ишемии миокарда ЛЖ, за счет увеличения постнагрузки на сердце и ухудшения коронарного кровотока, нарушает кровоснабжение почек, головного мозга, ускоряет развитие атеросклеротических изменений крупных артерий. Поэтому величина центрального ПАД, в большей степени, чем периферического, считается независимым фактором риска



Примечание: P₁ — ранний систолический пик; P₂ — поздний систолический пик; I — инцизура закрытия аортального клапана; PP — пульсовое давление; AP — давление аугментации; ED — период изгнания; RWTT — время распространения отраженной волны.

Рис. 1 Центральная пульсовая волна.

(ФР) сердечно-сосудистых осложнений у людей >55 лет. У молодых людей таким ФР является уровень центрального ДАД [36].

При АГ повышается жесткость не только центральных, но и периферических артерий, поэтому расстояние от точек отражения до восходящей аорты уменьшается. В измененной аорте прямая и отраженная ПВ распространяется с большей скоростью, чем в нормальной, а приближение точек отражения приводит к уменьшению RWTT и повышению амплитуды отраженной ПВ. В результате у гипертоников отмечается существенное повышение AIx, центрального САД и ПАД. Такие изменения показателей ЦПВ характерны для изолированной систолической АГ (ИСАГ). Со временем, значения цАД приближаются к АД, измеренному на плече, поэтому у пожилых пациентов с ИСАГ амплификация ПАД уменьшается [37]. При систоло-диастолической АГ, имеющей более благоприятное течение, аорта дольше сохраняет эластичность, поэтому AIx остается нормальным, а центральное САД увеличивается пропорционально ДАД. У пожилых больных возрастные изменения аорты могут привести к увеличению AIx, быстрому повышению центрального САД и ПАД [38].

Данные о влиянии Ож на цАД и характеристики отраженной ПВ противоречивы. В некоторых исследованиях была выявлена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь между антропометрическими характеристиками Ож, такими как ОТ, ИМТ и СРПВ, тогда как корреляция с величиной цАД и AIx была незначительной или отрицательной. В исследовании [39] оценивалась взаимосвязь между СРПВ, основными показателями анализа ЦПВ и ИМТ, ОТ у людей с нормальным весом и Ож. Авторами исследования была выявлена невысокая, но статистически достоверная корреляция между СРПВ и ОТ ($r=0,34$, $p<0,001$), взаимосвязь между уровнем центрального САД, ДАД, AIx и антропометрическими характеристиками Ож была слабо отрицательной и недостоверной ($r=-0,2$, $p=0,1$). В работе [40] проведен сравнительный анализ ЦПВ у людей с нормальным весом и Ож. Авторы не выявили никаких достоверных различий по уровню цАД и AIx между гр. Значение AIx в гр. людей с нормальным весом составило $36,3 \pm 11,7\%$, у больных с Ож — $36,8 \pm 10,2\%$. Возможно, практически одинаковое значение

АИх объясняется средним возрастом набранных в исследование пациентов — 63 ± 7 лет [40].

Таким образом, оценка жесткости аорты имеет большое клиническое и прогностическое значение. Несмотря на то, что измерение каротидно-феморальной СРПВ является «золотым стандартом» оценки жесткости, определение центрального давления и анализ ПВ

в аорте дает дополнительную информацию о состоянии артерий, позволяет уточнить механизм развития АГ. Учитывая возрастные изменения основных показателей, наиболее информативно проведение этих методик у пациентов <50–55 лет. Данные о влиянии Ож на жесткость аорты противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

Литература

- O'Rourke M, Adji A. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value and implications for treatment. State of art. *Am J Hypertens* 2011; 24 (1): 5–17.
- Nichols W, O'Rourke M, McDonald S. *Blood flow in arteries*. 5th ed. London: Arnold; 2005.
- Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ* 2007; 293: 1–7.
- Rogoza AN, Balahonova TV, Chihladze NM, et al. Modern methods of vessels assessment in arterial hypertension. Moscow: Atmosphere 2008; 70 p. Russian (Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Москва: Атмосфера 2008; 70 с).
- Hughes TM, Althouse AD, Niemczyk NA, et al. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the SAVE study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 114.
- Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002; 15: 743–53.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; (21): 2588–605.
- Van Bortel LM, Duprez D, Safar ME. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445–52.
- Asmar R. *Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications*. Paris: Elsevier 1999; 167.
- Weber T, Rammer R, Eber B. Determination of travel distance for noninvasive measurement of pulse wave velocity: case closed? *Hypertension* 2009; 54.
- Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens* 2009; 27: 1624–30.
- Laurent S, Van Bortel LM. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30 (3): 445–8.
- Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women. *Hypertension* 2004; 43: 1239–45.
- O'Rourke M, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. *JACC* 2007; 50: 1–13.
- Asmar R, Topouchian J, Pannier B, et al. Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in a large population. The Complier study. *J Hypertens* 1999; 17 Suppl 3: S9.
- Laurent S, Boutourie P, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236.
- Boutourie P, Tropeano A, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–5.
- Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, et al. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension* 2005; 45: 608–11.
- Giannattasio C, Vincenti A, Failla M, et al. Effects of heart rate changes on arterial distensibility in humans. *Hypertension* 2003; 42: 253–6.
- Cruickshank K, Riste L. Aortic pulse wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085–90.
- Willum-Hansen T, Staessen JA. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–70.
- Lurbe E, Torro I, Garcia-Vincent C, et al. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertens* 2012; 60 (2): 550–5.
- Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005; 18 (1 Pt 2): 3–10.
- Kelly R, Hayward C, Ganis J. Non-invasive registration of the arterial pressure pulse waveform using high fidelity applanation tonometry. *J Vasc Med Biol* 1999; 3: 142–9.
- Bos WJ, Verrij E, Vincent HH, et al. How to assess mean blood pressure properly at the brachial artery level. *J Hypertens* 2007; 25: 751–5.
- Van Bortel LM, Balkestein EJ. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens* 2001; 19: 1037–44.
- Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992; 102: 1193–8.
- O'Rourke M, Adji A. Basis for use of central blood measurement in office clinical practice. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 28–38.
- Nichols W, Denardo S, Wilkinson I. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity and wave reflections on the central aortic pressure wave form. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 295–303.
- O'Rourke M. Wave travel and reflection in the arterial system. *J Hypertens* 1999; 17 Suppl.: S45–7.
- O'Rourke M, Pauca AL. Augmentation of the aortic and central arterial pressure waveform. *Blood Press. Monit* 2004; 9 (4): 179–85.
- Nichols W, Singh B. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Am J Hypertens* 2005; 18 (1): 3–10.
- O'Rourke M, Nichols W. Timing and amplitude of wave reflection. *Hypertension* 2007; p. 49.
- Casey DP, Nichols WW, Braith RW. Impact of aging on central pressure wave reflection characteristics during exercise. *Am J Hypertens* 2008; 21 (4): 419–24.
- Namasivayam M, Adji A, O'Rourke M. Aortic augmentation index and aging: mathematical resolution of a physiological dilemma? *Hypertension* 2010; 56.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
- Agabiti-Rosei E, Mancia G, Safar M. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007; 50: 154–60.
- Wallace S, McEnery C. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension* 2007; 50 (1): 228–33.
- Recio-Rodriges JI. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *Cardiovasc Disord* 2012; 1 (12): 3.
- Shim CY, Yang WJ, Park S. Overweight and its association with aortic pressure wave reflection after exercise. *Am J Hypertens* 2010; 24: 1136–42.

Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии

Буркова Т. В., Гончарова И. А.

НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия

Тромбообразование и геморрагические осложнения в отдаленном постоперационном периоде у пациентов, принимающих антикоагулянты, остаются актуальными проблемами современной медицины. В настоящее время самым распространенным антикоагулянтом является варфарин, относящийся к группе антагонистов витамина К. Одной из причин развития патологической реакции на введение терапевтической концентрации препарата может быть индивидуальная особенность метаболизма этого ксенобиотика, детерминированная по соответствующим генам. Обзор литературы показывает, что значительную роль в формировании

осложнений играют гены биотрансформации белков (CYP2C9) и молекулы-мишени (VKORC1). Однако на более точный подбор дозы препарата могут оказывать влияние целый спектр полиморфизмов.

Ключевые слова: фармакогенетика; непрямые антикоагулянты; варфарин; дозирование.

Поступила 21/11–2011

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 89-94

Genetic factors influencing the effectiveness and safety of long-term anticoagulant therapy

Burkova T. V., Goncharova I. A.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia

Late postoperative thrombotic and haemorrhagic complications in anticoagulant-treated patients remain one of the key problems of the modern clinical medicine. At present, the most widely used anticoagulant is warfarin, a vitamin K antagonist. One of the reasons for a pathological reaction to the therapeutic concentration of warfarin could be individual features of warfarin metabolism, determined by relevant genes. The literature data suggest that protein-coding CYP2C9 and VKORC1 genes

play an important role in the development of postoperative complications. However, the individual warfarin dosage can be influenced by a wide range of other genetic polymorphisms.

Key words: pharmacogenetics, indirect anticoagulants, warfarin, dosage.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 89-94

Болезни органов сердечно-сосудистой системы в последние десятилетия стабильно лидируют в структуре заболеваемости и смертности населения, особенно в экономически развитых странах. У значительной доли пациентов течение заболевания осложняется фибрилляцией предсердий (ФП), требующей длительной (зачастую пожизненной) антикоагулянтной терапии (АКТ). Другая, клинически еще более сложная категория, получающая антикоагулянты непрямого действия, — это больные с протезами клапанов сердца.

Стандартом АКТ, рекомендуемым в современных международных руководствах, является варфарин, эффективность которого убедительно доказана многочисленными исследованиями [25, 34]. По данным экспертов FDA (Food and Drug Administration), использование варфарина в США за 6 лет (1998–2004 гг.) увеличилось на 45%: 31 млн. (11%) жителей США постоянно принимали варфарин [10]. Однако длительный прием варфарина довольно часто — в 10–16% случаев [40] — приводит к развитию геморрагических осложнений, в т.ч. жизнеугрожающих, что обуславливает необходимость регулярного лабораторного контроля за состоянием свертывающей системы крови с помощью измерения Международного нормализованного отношения (МНО). В 2004г в США кровотечения, спровоцированные приемом варфарина,

лидировали среди причин смерти от побочных эффектов (ПЭ) лекарственных препаратов [40]. С другой стороны, недостижение целевого уровня МНО чревато тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО).

«Терапевтический диапазон» МНО варьирует в зависимости от курируемого патологического состояния в пределах 2,0–4,0. Поддержание МНО в «терапевтическом диапазоне е» является важнейшим фактором предупреждения как геморрагических, так и ТЭО. Однако поддержание адекватных значений МНО остается проблемой, несмотря на индивидуальный подбор дозы варфарина. Эмпирическая методика подбора давно и прочно вошла в международные и национальные стандарты [16].

В настоящее время уже не подлежит дискуссии тот факт, что значительную роль в эффективности и безопасности АКТ играет генетическая предрасположенность.

Известен целый спектр генов, продукты которых оказывают влияние на метаболизм варфарина и обуславливают различную чувствительность к препарату [13]. В настоящее время в литературе описаны алгоритмы расчета начальной дозы варфарина на основании результатов фармакогенетического тестирования [3, 23]. Российским больным доступен алгоритм подбора дозы, представленный на электронном ресурсе www.warfarindosing.org [14].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3842) 64–46–50

e-mail: GolubevaT87@rambler.ru

[Буркова Т. В. * — м. н. с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Гончарова И. А. — к. м. н., в. н. с. лаборатории геномной медицины].

В этом алгоритме учтен ряд генетических полиморфизмов, пол, возраст, применение других препаратов, вредные привычки и т.д. Для эффективного подбора дозы пациенту необходимо знать свои полиморфные варианты гена субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К VKORC1 (G-1639A), гена гамма-глутамил карбоксилазы GGCX (C12970G) и генов цитохрома P450 — CYP4F2 (V433M), CYP2C9*2 (C430T), CYP2C9*3 (A1075C), CYP2C9*5 (C1080G), CYP2C9*6 (818delA) (таблица 1). Применение данной методики позволяет сократить сроки подбора дозы варфарина, увеличить эффективность и снизить риск ПЭ АКТ. Однако эта система не нашла пока широкого применения; вероятно, в связи с недостаточной развитостью генетической диагностики даже в крупных кардиологических центрах страны и, соответственно, недостаточной доступности генетического тестирования основной массе населения.

Следует подчеркнуть, что в практической медицине при генетическом тестировании необходимо учитывать популяционные особенности распространенности выбранных генетических вариантов, а также их вклад в развитие патологического состояния в конкретной популяции.

Например, цитохром р450 (CYP 450) — это большая семья универсальных ферментов организма человека, отвечающих за метаболизм большинства лекарств и других чужеродных органических соединений (ксенобиотиков). Метаболизм многих классов лекарственных средств: антигистаминных препаратов, ингибиторов ретровирусной протеазы, бензодиазепинов, антагонистов кальция (АК) и др., происходит с участием цитохромов. Помимо этого, цитохромы обеспечивают различные физиологические процессы, включая биосинтез стероидов и холестерина, метаболизм жирных кислот и обеспечение кальциевого обмена — гидроксирование витамина D3, составляющее первый этап в образовании кальцитриола [8]. Цитохром CYP2C9 вовлечен в метаболизм фенитоина, толбутамида и варфарина. Структурные нарушения в нуклеотидной последовательности гена, кодирующего синтез данного цитохрома, изменяют аминокислотную последовательность белка или его третичную структуру и приводят к нарушению ферментативной активности. Сниженная активность цитохрома обуславливает врожденную предрасположенность к интоксикации фенитоином и к изменению ответа на терапию варфарином [7, 11].

Ген CYP2C9 расположен на 10 хромосоме и включает в себя 480 полиморфизмов [41]. Наиболее значимыми являются 4 полиморфизма гена CYP2C9: CYP2C9*2 (C430T) / (rs1799853), CYP2C9*3 (A1075C) / (rs1057910), CYP2C9*5 (C1080G) / (rs28371686), CYP2C9*6 (818delA) / (rs9332131). Аллельные варианты CYP2C9*2, CYP2C9*3 встречаются в европейских популяциях с частотой 11% и 7%, соответственно. Варианты CYP2C9*5 и CYP2C9*6 выявляются только в популяциях афроамериканцев, а также выходцев из Танзании и Бенина с частотой до 2% [26].

Полиморфизм CYP2C9*2 ведет к замене аргинина на цистеин в положении 144 полипептидной цепи, а полиморфизм CYP2C9*3 — к замене изолейцина на лейцин в положении 359 белковой молекулы. Оба полиморфизма характеризуются снижением активности CYP2C9 относительно нормального варианта CYP2C9*1 (C430T) / (rs1799853) [26]. Наличие гомо- или гетерозиготных аллелей полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3

характеризуется снижением активности фермента CYP2C9, играющего первостепенную роль в метаболизме и утилизации S-варфарина, до 12% и 5%, соответственно. Таким образом, наличие в генотипе пациента данных аллелей приводит к значительному снижению эффективности выведения препарата из организма, его накоплению и, как следствие, развитию гиперчувствительности к нему [7, 8, 11]. При изучении полиморфных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у больных с мерцательной аритмией было показано, что у носителей данных генотипов отмечается снижение скорости биотрансформации лекарственных препаратов, метаболизируемых данным изоферментом, и повышение их концентрации в плазме крови, что зачастую ведет к кровотечениям [6]. В работе [12] было отмечено, что среди больных с постоянной формой мерцательной аритмии, которым показан прием не прямых антикоагулянтов, 2,5% являются гомозиготами CYP2C9*3/3, а 22,5% — гетерозиготами CYP2C9*1/3. При этом у носителей данных генотипов риск кровотечений возрастает в 2–3 раза а чрезмерной гипокоагуляции при МНО >4,0 — в 3–4 раза [12].

Полиморфизм CYP2C9*5 ведет к замене аспартата на глутамин в положении 360 полипептидной цепи. Эксперименты [21] показали, что при наличии аллеля G полиморфизма CYP2C9*5 ферментативная активность CYP2C9 снижается в 5–10 раз относительно нормального варианта (CYP2C9*1), что приводит к существенному замедлению метаболизма S-варфарина и других субстратов.

Вариант гена CYP2C9*6 представлен делецией нуклеотидов 818delA, которая приводит к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона и, как следствие, к образованию укороченной неактивной формы CYP2C9. Такой вариант был идентифицирован у афроамериканцев, испытывающих острое токсическое воздействие обычных доз фенитоина, используемого для лечения эпилепсии [39].

CYP4F2 (лейкотриен В4 омега-гидроксилаза 1) — фермент суперсемейства цитохромов P450. В гене CYP4F2, локализованном на 19 хромосоме, насчитывается 437 полиморфизмов [41], но наиболее значимым является миссенс мутация CYP4F2 (V433M) / (rs2108622) (таблица 1). Такой полиморфный вариант гена приводит к аминокислотной замене V433M [36]. Было показано, что данный фермент является витамин K1-оксидазой. У носителей аллели V433M значительно снижена способность метаболизировать витамин K1, что связано со снижением концентрации фермента в печени, поэтому уровень витамина K1 у них стабильно высок, что требует увеличения дозы варфарина [30].

Проведены исследования среди пациентов, лечившихся в связи с тромбозами с применением варфарина в трех независимых медицинских центрах [18]. Результаты исследования показали, что для носителей аллеля T полиморфизма CYP4F2 (V433M) необходимо увеличивать дозу варфарина на 4–12%. Ожидаемая клиническая польза от генотипирования CYP4F2 (V433M) зависит от частоты распространения аллеля T у пациентов различных расовых групп (гр). Частота аллеля T среди представителей азиатских и европейских гр составила ~ 30%, в отличие от 7% у афроамериканцев. Вследствие этого, вклад аллеля T в необходимость корректировки дозы варфарина выше у представителей европейских и азиатских расовых гр. В совокупных ана-

Таблица 1

Гены наследственной предрасположенности к возникновению гемморагических и ТЭО

Ген	Локализация	Функция белка	Полиморфизм	rs	Частота в европейских популяциях	Эффект	
CYP2C9	10q24	Цитохром 2C9*2	C430T	rs1799853	7–11%	относительное снижение активности CYP2C9, повышение чувствительности к лекарственным препаратам, используемым в АКТ [11]	
		Цитохром 2C9*3	A1075C	rs1057910			
		Цитохром 2C9*5	C1080G	rs28371686			–
		Цитохром 2C9*6	818delA	rs9332131			
VKORC1	16q11.2	субъединица I комплекса эпоксид-редуктазы витамина К	G-1639A	rs9934438	34–40%	понижение чувствительности к лекарственным препаратам, используемым в АКТ [5]	
CYP4F2	19q	лейкотриен В4 омега-гидроксилаза I	V433M	rs2108622	30%	понижение чувствительности к лекарственным препаратам, используемым в АКТ [36]	
GGCX	14q	Гамма-глутамил карбоксилаза	C12970G	rs11676382	11%	понижение чувствительности к лекарственным препаратам, используемым в АКТ [33]	

лизах пациенты, имеющие генотип ТТ нуждались в увеличении дозы варфарина на 1 мг/сут в отличие от пациентов, имеющих генотип СС [18].

Комплекс витамин К-эпоксидредуктаза (VKORC) состоит из нескольких субъединиц. Чувствительность к варфарину связана, прежде всего, с субъединицей I (VKORC1), представляющей собой небольшой трансмембранный белок, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Генетические полиморфизмы могут изменять средство молекулы VKORC1 к варфарину, влияя на его эффективную дозу [32]. Ген VKORC1 локализован на 16 хромосоме (16q11.2). В настоящее время известны 10 различных полиморфизмов, в той или иной степени влияющих на чувствительность к варфарину, которые расположены в некодирующем регионе гена [41]. Некоторые из них сцеплены между собой в гаплотип, что позволяет генотипировать только один полиморфизм гаплотипа для выделения гр пациентов с различной чувствительностью к препарату [20]. Наиболее значимым является полиморфизм VKORC1 (G-1639A) / (rs9923231).

Полиморфизм гена VKORC1 (G-1639A) объясняет до 30% вариаций дозы между пациентами. Существуют два основных гаплотипа: низко-дозовый гаплотип гр (А) – генотип GG, и высоко-дозовый гаплотип гр (В) – генотип AA. Было показано, что индивидуальная дозировка варфарина для генотипов А/А, А/В и В/В равна 2,7±0,2; 4,9±0,2 и 6,2±0,3 мг/сут., соответственно. Частоты полиморфных вариантов гена VKORC1 объясняют, почему афроамериканцы в среднем относительно устойчивы к действию варфарина (высокая доля гр гаплотипов гр В), в то время как азиаты, как правило, более чувствительны (высокая доля гаплотипов гр А). Частота распространения гр А в европейской популяции – 34–40% (гомозиготы А/А – 10%) [5].

Витамин К является необходимым кофактором активации факторов гемостаза II, VII, IX и X, а также белков С, S и Z посредством карбоксилирования остатков гамма-глутаминовой кислоты в полипептидных цепях этих белков. Эту функцию выполняет гамма-глутамил карбоксилаза (GGCX) – мембранный белок эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи,

который является одним из ключевых участников регуляции процесса тромбообразования. В ходе реакции карбоксилирования гамма-глутамил карбоксилаза использует витамин К-гидрохинон, активную форму витамина К1 (К1Н2), преобразуя его в витамин К-эпоксид (КО), который впоследствии снова восстанавливается под действием комплекса эпоксид редуктазы витамина К (VKORC1) до активной формы К1Н2. Было идентифицировано 37 однонуклеотидных замен в гене GGCX, из которых одна значимая – GGCX (C12970G) / (rs11676382), была выявлена в интроне 14 хромосомы [33]. Распространенность аллеля G у европейцев достигает 11%. Как показали исследования, проведенные при участии 186 европейцев, получавших тромботерапию с использованием варфарина, данный полиморфизм объяснял ~2% вариаций дозировки препарата. Более позднее исследование, охватившее 985 европейцев, получавших терапию варфарином в различных медицинских центрах, показало, что такой полиморфизм является значимым прогностическим фактором, определяющим ошибочную дозировку варфарина, и коррелирует с 6,1%-снижением дозы варфарина на каждый G аллель [28].

Необходимо отметить, однако, что большинство формул расчета дозы варфарина, использующих генетические данные, учитывают лишь полиморфизмы генов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и VKORC1. Этим, по-видимому, можно объяснить довольно высокую (~30%) частоту «выпадения» пациентов из терапевтического диапазона МНО даже при фармакогенетическом подборе дозы [14, 15]. Европейская электронная система дозирования варфарина www.warfarindosing.org учитывает, помимо вышеназванных, полиморфизмы CYP2C9*5, CYP2C9*6, а также полиморфизмы генов GGCX и CYP4F2.

Необходимо помнить, что снижение МНО <2,0 не менее опасно, чем гипокоагуляция >4,0, в особенности для пациентов со склонностью к тромбообразованию. По-видимому, в алгоритмы генетического тестирования должны быть включены полиморфные варианты генов, обуславливающие развитие наследственной тромбофи-

лии — с целью выявления пациентов, имеющих повышенный риск тромбозов даже на фоне АКТ.

Известно, что значительная роль в развитии тромбофилии принадлежит наследственным дефектам функционирования системы гемостаза. К ним относят полиморфизмы генов: V фактора свертывания крови — мутация Лейдена FV (G1691A) / (rs6025) и FV (A4070G) / (rs1800595); коагуляционного фактора VII — F7 (G10976A) / (rs6046); метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (C677T) / (rs1801133); рецептора тромбоцитов — ITGB3 (T1531C) / (rs5918); интегрин-альфа-2, гликопротеин 1a тромбоцитов — MMRN1 (C807T) / (rs1126643); ингибитора активатора плазминогена — SERPINE1 (5G-6754G) / (rs1799768).

Фактор V синтезируют гепатоциты и мегакариоциты. Для выполнения своей функции он должен быть активирован и в составе протромбиназного комплекса вместе с фактором Ха участвовать в синтезе тромбина. В гене фактора V насчитывается 762 полиморфизма, но наиболее значимыми являются FV (G1691A) / (rs6025) — мутация Лейдена и FV (A4070G) / (rs1800595).

Мутация Лейдена затрагивает 1691-й нуклеотид в экзоне 10 хромосомы 1, где происходит замена гуанина на цитозин. Это приводит к изменению в аминокислотной последовательности белка — к замене в 506 позиции аргинина на глутамин. Измененный таким образом фактор V устойчив к разрушению протеином С, который является естественным антикоагулянтом. Таким образом, постоянная циркуляция активированного фактора V свертываемости крови приводит к неконтролируемому синтезу тромбина и формированию тромбов [19]. Мутацию Лейдена выявляют у 3–7% жителей европейских стран. По данным ряда авторов, носительство аллеля А увеличивает риск развития тромбоза в 3,23 раза [17].

Второй полиморфизм FV (A4070G) / (rs1800595) V фактора свертывания находится в высокоповторяющейся области 13-го экзона, состоящей из 13 tandemных 27-членных повторов, и затрагивает 20-й нуклеотид 16-го повтора. Наличие аллеля G (R2-аллель) приводит к дефициту V фактора и вносит вклад в устойчивость к активированному протеину С, определяет присутствие большого количества тромбогенных изоформ V фактора в плазме. Увеличивает риск развития тромбоза, особенно в сочетании с мутацией FV 506 и FII. Полиморфизм встречается в Европейских популяциях с частотой до 15% [22].

Фактор VII синтезируется в печени и секретируется в виде гликопротеина, состоящего из одной пептидной цепочки с молекулярной массой 48 кДа. Подобно остальным витамин К-зависимым зимогенам фактор VII имеет Gla-домен, каталитический домен и домены, подобные эпидермальному фактору роста. Посттрансляционное модифицирование фактора VII происходит под действием фермента гамма-карбоксилазы в присутствии активной формы витамина К. В результате этой реакции витамин К превращается в неактивную окисленную форму КО. Обратное превращение неактивной формы витамина К в активную происходит под действием фермента витамин-К-эпоксид-редуктазы (VKOR, vitamin K oxoreductase). При дефиците витамина К и при снижении активности VKOR нарушается карбоксилирование всех витамин К-зависимых факторов свертывающей и противосвертывающей системы, что резко нарушает их функционирование, поскольку Gla-домен отвечает за взаимодействие факторов свертывания крови с фосфолипидами мембран [29].

Ген F7 фактора VII расположен на длинном плече 13-й хромосомы (13q34), недалеко от гена фактора X. В гене насчитывается 323 полиморфизма [41]. В Европейской популяции частота полиморфизма F7 (G10976A) / (rs6046) достигает 20% [35]. Вариант (G10976A) / (rs6046) приводит к понижению экспрессии гена фактора VII, вследствие этого содержание FVII в крови снижается при гетеро- и гомозиготном носительстве на 25% и 30%, соответственно [2]. Аллель А полиморфного варианта 10976 G/A является протективным фактором в патогенезе тромбофилии. У носителей данного аллеля риск развития тромбоза снижен в 1,7 раза [35].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. Фермент катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат — активную форму фолиевой кислоты, необходимую для образования метионина из гомоцистеина и далее — S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Дефицит фермента MTHFR приводит к избыточному накоплению гомоцистеина и развитию гипергомоцистеинемии. Гипергомоцистеинемия является самостоятельным фактором тромбофилии [37].

Ген MTHFR локализован на хромосоме 1p36.3. Известно 225 полиморфизмов этого гена, нарушающих функцию фермента [41]. Наиболее изученным является вариант MTHFR (C677T) / (rs1801133), в котором цитозин (C) в позиции 677 заменен тимидином (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 222) в сайте связывания фолата. У лиц, гомозиготных по данному полиморфизму (генотип T/T), отмечается термоллабильность MTHFR и снижение активности фермента до ~ 35% от среднего значения. Распространенность аллеля T у европейцев составляет 32,5% [24].

Гликопротеин (GP) IIb/IIIa — основной рецептор тромбоцитов, участвующий в процессе агрегации, является типичным представителем семейства интегринов, состоит из двух субъединиц — IIb (молекулярная масса — 136 кДа) и IIIa (92 кДа). Субъединицы нековалентно связаны друг с другом, для сохранения гетеродимерной структуры необходим кальций. GP IIb/IIIa — самые распространенные рецепторы тромбоцитов, на поверхности одного тромбоцита имеется от 50 тыс. до 80 тыс. рецепторов. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, что приводит к быстрой агрегации тромбоцитов на поврежденной поверхности [1]. Ген интегрин V3 ITGB3 локализован в длинном плече 17 хромосомы, имеет 14 экзонов. В гене насчитывается 672 полиморфизма, но наиболее значимым является полиморфизм V3 ITGB3 (T1531C) / (rs5918). Этот маркер представляет собой точечную замену остатка тимидина на остаток цитозина в положении 1531 нуклеотидной последовательности (экзон 2), что приводит к аминокислотной замене лейцина (аллель PL (A1)) на пролин (аллель PL (A2)) в положении 33 аминокислотной последовательности и конформационным изменениям молекулы GP IIIa. Это способствует усилению агрегации тромбоцитов [4]. У носителей аллеля PL (A2) риск развития тромбоза выше в 1,3 раза [31]. Частота выявления аллеля PL (A2) среди представителей европейской расы, по данным различных исследований, составляет от 15% до 30%, гомозиготное носительство отмечено в 2% случаев [9].

Комплекс GPIa/IIa (интегрин $\alpha 2/\beta 1$) играет основную роль при адгезии тромбоцитов как к фибриллярному (тип I или III), так и к нефибриллярному (тип II или IV) коллагену. GPIa является $\alpha 2$ -цепью с массой 165 кДа, а GPIIa — $\beta 1$ — цепью с массой 145 кДа. Плотность этого рецептора на внешней мембране тромбоцитов по сравнению с другими низка и составляет от 800 до 3000 молекул на тромбоцит. Однако даже в норме количество гетеродимера на мембране тромбоцитов может сильно варьировать, что коррелирует со способностью тромбоцитов связываться с коллагеном [27]. Ген MMRN1 локализован на пятой хромосоме и кодирует α -цепь интегринов, мембранных гетеродимерных гликопротеинов. Генетические варианты гена MMRN1 могут приводить к изменению кинетики адгезии тромбоцитов. В гене MMRN1 насчитывается 1735 полиморфизмов, но наиболее исследованным является вариант MMRN1 (C807T) / (rs 1126643). Частота — этого полиморфизма у европейцев достигает 50%. Нуклеотидная замена С на Т в позиции 807, не приводящая к замене аминокислоты, влияет на количество экспрессируемого GPIa. Известно, что 807T вариант гена MMRN1 ассоциирован с повышением плотности рецептора на тромбоците и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов, в результате чего увеличивается риск тромбоза [31].

Белок PAI-1 — один из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы. PAI-1 ингибирует тканевую и урокиназный активаторы плазминогена. Ген SERPINE1 кодирует белок-ингибитор активатора плазминогена, который играет важнейшую роль в регуляции фибринолиза. Ген расположен в промоторной зоне на 7 хромосоме (7q21.3-q22). В гене насчитывается 300 полиморфизмов, но наиболее значимым является вариант SERPINE1 (5G-6754G) / (rs 1799768) [38]. Наличие четырех гуаниновых оснований вместо пяти

приводит к повышенной экспрессии гена и, следовательно, к повышенному уровню PAI-1 в крови. Следовательно, тромболитическая система ингибирована, и риск тромбообразования возрастает. Гомозиготный вариант 4G полиморфизма —6754G/5G является фактором риска развития тромбозов и инфаркта миокарда. Распространенность гомозиготной формы данного варианта в европеоидных популяциях составляет 5–8% [24].

Таким образом, эффективность и безопасность АКТ в значительной мере обусловлена генетическими факторами. Как показали многочисленные исследования, фармакогенетический подход позволяет более быстро и точно подобрать адекватную дозу варфарина. Учитывая разнонаправленность действия метаболитов в системе «антикоагулянт-гемостаз», точность подбора должна быть тем выше, чем больше факторов учтено алгоритмом. Однако эффективность существующих фармакогенетических систем подбора дозы может варьировать в зависимости от распространенности тех или иных генотипов в различных популяциях, а также при воздействии сопутствующих факторов — например, генетической предрасположенности к тромбофилиям.

В связи с этим, для практического здравоохранения как можно скорее должен быть разработан и внедрен алгоритм генетического тестирования, включающий стандартный фармакогенетический подбор дозы варфарина; лучшим из них в настоящее время является, по-видимому, система, предлагаемая www.warfarindosing.org. Для пациентов с частыми выраженными колебаниями МНО, имеющих тромбозы различных локализаций в анамнезе, а также при появлении клинических осложнений АКТ необходимо разрабатывать дополнительные фармакогенетические алгоритмы.

Литература

1. Andreeva EN, Jarovaja IS, Uzhegova ZhA. Experience of using regulon — Low-dose estrogen-progestin drug in normogonadotropny amenorrhea in adolescent girls. Russian Journal of obstetrician 2004; 4, 3: 48–50. Russian (Андреева Е.Н., Яровая И.С., Ужегова Ж.А. Опыт применения регулона — низкодозированного эстроген-гестагенного препарата при нормогонадотропной аменорее у девушек-подростков. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 4, 3: 48–50).
2. Baranov VS. Genetic passport — the basis of individual and predictive medicine. Spb.: Publishing House of the H-L. 2009: 528 pages. Russian (Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л 2009; 528 с).
3. Giljarov MJu, Generozov JeV, Magomadova MU, et al. Factors affecting the dose of warfarin in patients with atrial fibrillation. Cardiology 2008; 5: 65–8. Russian (Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология 2008; 5: 65–8).
4. Grigor'eva NJu, Radzinskij VE, Sokolova SL, et al. The role of the PLA GPIIa gene polymorphism in the development of uterine fibroids, adenomyosis, and combinations thereof. Herald PFUR 2002, 1: 17–25. Russian (Григорьева Н.Ю., Радзинский В.Е., Соколова С.Л. и др. Роль PLA полиморфизма гена GPIIa в развитии миомы матки, аденомиоза и их сочетания. Вестник РУДН 2002; 1: 17–25).
5. Zagorskaja VL, Kukes VG, Bajdak DV. Genetic aspects of antikoagulyaita warfarin in patients with cardiovascular disease. Proceedings of the XI International Symposium on "New Technologies in Rehabilitation Medicine and Health Resort" 2006: 40–1. Russian (Загорская В.Л., Кукес В.Г., Байдак Д.В. Генетические аспекты применения антикоагулянта варфарина у больных с сердечнососудистой патологией. Материалы XI Международного симпозиума «Новые технологии восстановительной медицины и курортологии» 2006: 40–1).
6. Kukes VG. Drug Metabolism: clinical and pharmacological aspects. M: Reafarm 2004: 18–27, 40–7. Russian (Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М: Реафарм 2004: 18–27, 40–7).
7. Miheeva JuA, Kropacheva ES, Ignat'ev IV, et al. Ignat'ev I.V. et al. Polymorphism of cytochrome R4502S9 (CYP2C9) and safety of warfarin therapy. Cardiology 2008, 3: 77–83. Russian (Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнат'ев И.В. и др. Игнат'ев И.В. и др. Полиморфизм гена цитохрома R4502S9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. Кардиология 2008; 3: 77–83).
8. Panchenko EP, Miheeva JuA, Sychev DA, et al. A new approach to improving the safety of treatment with warfarin (pharmacogenetic research results). Heart J 2008; 2, 3: 38–44. Russian (Панченко Е.П., Михеева Ю.А., Сычев Д.А. и др. Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования). Кардиологический вестник 2008; 2, 3: 38–44).
9. Radzinskij VE, Itkes AV, Ordijanc IM, et al. Genetic determinants of hyperplastic diseases of the reproductive system. Journal of Obstetrics and Female Diseases 2002, 3: 25–7. Russian (Радзинский В.Е., Иткес А.В., Ордянц И.М. и др. Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний репродуктивной системы. Журнал акушерства и женских болезней 2002; 3: 25–7).
10. Rychkov AJu. Antikoagulyanty pri fibrilljacii predserdij. Anticoagulation in atrial fibrillation. Herald arrhythmology 2008, 50: 46–9. Russian (Рычков А.Ю. Антикоагулянты при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2008; 50: 46–9).

11. Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. Allelic variants of the CYP2C9*2 and CYP2C9*3 gene cytochrome CYP2C9 in the population of St. Petersburg and their clinical significance in anticoagulation therapy with warfarin. *Ros cardiology J* 2004; 6: 24–31. Russian (Сироткина О. В., Улитина А. С., Тараскина А. Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *РКЖ* 2004; 6: 24–31).
12. Stasjak EV, Sychev DA, Ignat'ev IV, et al. The frequency of the polymorphic allele CYP2C9*3 patients with permanent atrial fibrillation, which showed chronic administration of indirect anticoagulants. *International Conference "Clinical trials of drugs"*, 4th: Materials. М. 2004: 245–6. Russian (Стасьяк Е. В., Сычев Д. А., Игнат'ев И. В. и др. Частота полиморфного аллеля CYP2C9*3 у больных с постоянной формой мерцательной аритмии, которым показан постоянный прием непрямых антикоагулянтов. *Международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств»*, 4-я: Материалы. М. 2004: 245–6).
13. Sychev DA, Antonov IM, Zagrebina SV, et al. Warfarin dosing algorithms, based on the results of pharmacogenetic testing: a real opportunity to optimize pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007, 2: 59–66. Russian (Сычев Д. А., Антонов И. М., Загребина С. В., Н. А. и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. *РФК* 2007; 2: 59–66).
14. Sychev DA, Antonov IM, Kropacheva ES, et al. Which of warfarin dosing algorithms based on the results of pharmacogenetic testing, suitable Russian patients. *Cardiology* 2010; 50 (4): 35–8. Russian (Сычев Д. А., Антонов И. М., Крочачева Е. С. и др. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходит российским пациентам. *Кардиология* 2010; 50 (4): 35–8).
15. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007; 116: 2563–70.
16. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. *Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition)*. Chest 2008; 133: 160–98.
17. Bezemer ID, Bare LA, Doggen JM, et al. Gene Variants Associated With Deep Vein Thrombosis. *JAMA* 2008; 299: 1306–14.
18. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008; 111 (8): 4106–12.
19. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 90: 1004–8.
20. Dumas TE, Hawke RL, Lee CR. Warfarin Dosing and the Promise of Pharmacogenomics. *Current Clinical Pharmacology* 2007; 2: 11–21.
21. Foti RS, Dickmann LJ, Davis JA, et al. Metabolism and related human risk factors for hepatic damage by usnic acid containing nutritional supplements. *Xenobiotica* 2008; 38 (3): 264–80.
22. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001; 109: 369–84.
23. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 326–31.
24. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism A meta-analysis involving ~120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost* 2009; 102: 360–70.
25. Guidelines on the management of valvular heart disease. The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 2: 230–68.
26. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287 (13): 1690–8.
27. Jacquelin B, Tarantino M, Kritzik M, et al. Allele-dependent transcriptional regulation of the human integrin $\alpha 2$ gene. *Blood* 2001; 97: 1721–6.
28. King CR, Deych E, Milligan P, et al. Gamma-glutamyl carboxylase and its influence on warfarin dose. *Thromb Haemost* 2010; 104 (4): 750–4.
29. Knuimana MW, Folsomb AR, Chambless LE, et al. Wue Association of Hemostatic Variables with MRI-Detected Cerebral Abnormalities: The Atherosclerosis Risk in Communities Study Neuroepidemiology. *JAMA* 2001; 20: 96–104.
30. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 Is a Vitamin K1 Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant. Received January 2009; 75 (6): 1337–46.
31. Pellitero S, Reverter JL, Tassies D, et al. Polymorphisms in platelet glycoproteins Ia and IIIa are associated with arterial thrombosis and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Thromb Haemost* 2010; 103: 630–7.
32. Rieder MG. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285–93.
33. Rieder MG, Reiner AP, Rettie AE. Gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) tagSNPs have limited utility for predicting warfarin maintenance dose. *Thromb Haemost* 2007; 5 (11): 2227–34.
34. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 593–629.
35. Shanker J, Perumal G, Maitra A, et al. Genotype–phenotype relationship of F7 R353Q polymorphism and plasma factor VII coagulant activity in Asian Indian families predisposed to coronary artery disease. *J Genet* 2009; 88: 291–7.
36. Stec DE, Roman RJ, Flasch A, et al. Functional polymorphism in human CYP4F2 decreases 20-HETE production. *Physiol Genomics. Physiol Genomics* 2007; 30: 74–81.
37. Trifonova E, Spiridonova M, Stepanov V. Genetic diversity and structure of linkage disequilibrium in the *MTHFR* locus. *European Human Genetic Conference May 31 — June 3, Barcelona. Spain. Eur J Hum Genet* 2008; 16 (2): 323.
38. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, et al. Plasminogen activator inhibitor-14G/5G polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2007; 18: 497–504.
39. Van Booven D, Marsh S, McLeod H, et al. P4502C9-CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20 (4): 277–81.
40. Wysowski DK, Parivash Nourjah, Swartz L. Bleeding Complications With Warfarin Use A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action. *MED, MBA (REPRINTED) ARCH INTERN MED* 2007; 167, 13: 1414–9.
41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>

«Лечить не болезнь, но больного»: Милдронат как средство комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии

Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Москва, Россия

Статья посвящена эффектам препарата Милдронат, выходящим за пределы только цитопротекторной активности. Акцент сделан на свежих данных оригинальных исследований, показавших влияние препарата на состояние сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы в условиях ишемии. Приводится информация о новейших лабораторных исследованиях, открывающих новые перспективы применения препарата.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, когнитивные функции, эндотелиальная функция, липидный спектр, стенокардия напряжения.

Поступила 03/06–2013

Принята к публикации 07/06–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 95-98

"Treat the patient, rather than the disease": mildronate as a component of complex cardiovascular therapy

Gordeev I. G., Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University

The paper focuses on cytoprotective and additional effects of mildronate. The emphasis is on the latest original research evidence on mildronate effects in the settings of cardiovascular and cerebral ischemia. The authors also describe the latest laboratory data on the new therapeutic potential of mildronate.

Key words: ischemia, reperfusion, cognitive function, endothelial function, lipid profile, effort angina.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 95-98

Как свидетельствуют данные статистики здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания в странах Запада по-прежнему остаются основной причиной смертности и стойкой потери трудоспособности [1]. Не менее драматична ситуация и в России [2]. Поражения артериального русла связаны в подавляющем большинстве случаев с атеросклерозом и приводят к развитию хронических и острых ишемических событий. В клинической практике обычно выделяется ведущий синдром, связанный с нозологической единицей, на борьбу с которым направляются основные силы врача. При поражении артерий сердца это кардиологическая патология, а при поражении системы внутренней сонной артерии — неврологическая. Важно помнить, что сердечно-сосудистая система у пациента едина, и любой врач на своём опыте может показать, что практически никогда то или иное заболевание не бывает изолированным. А это значит, что всегда необходимо проводить комплексную терапию, направленную на нивелирование максимального числа патологических процессов в различных сосудистых бассейнах.

В борьбе с ишемической патологией важную роль продолжают играть цитопротективные средства. Оптимизация метаболизма в условиях недостаточного кровоснабжения ткани является одним из легко доступных путей улучшения состояния и самочувствия пациента, предотвращения ремоделирования страдающей ткани и органа. В первую очередь, это относится к миокарду и к ткани головного мозга. Изменение структуры потребления энергетических субстратов в сторону ограничения потребления жирных кислот является уже доказавшим эффективность и перспективность составляющей антиишемического эффекта. Смещение энергетического

метаболизма в сторону окисления глюкозы позволяет снизить потребность клеток в кислороде, а значит, уменьшить их повреждение в условиях его нехватки. Это достигается, в частности, изменением синтеза и концентрации L-карнитина и γ -бутиробетаина [3–5].

Несмотря на явную значимость и эффективность цитопротекции, препаратов, способных ее обеспечить присутствует на рынке совсем немного. К тому же, они имеют разные профили безопасности. В 2011г были получены данные о развитии синдрома Паркинсона на фоне приёма триметазидина и, согласно финальному анализу данных эффективности и безопасности триметазидин-содержащих лекарственных препаратов в 2012г, был сделан вывод о том, что польза при применении данного препарата превышает риск развития двигательных нарушений только при его применении у пациентов со стенокардией в качестве дополнительной терапии при недостаточном терапевтическом эффекте базисной терапии, или непереносимости других антиангинальных лекарственных средств [6].

Цитопротекторным препаратом, доказавшим в целом ряде крупных исследований свою эффективность, обладающим благоприятным профилем безопасности является Милдронат (мельдоний) (Гриндекс, Латвия; Фармстандарт, Россия).

В исследовании Агеева Ф.Т. и соавт. (2013) было показано, что приём Милдроната три летних месяца в дозе 500 мг/сут. лицами 38–75 лет с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений достоверно приводил к снижению систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, повышению уровня натрия (теряемого в жару) и постепенному росту качества жизни, — параметрам,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: cardio03@list.ru

[Гордеев И. Г. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 л/ф, Таратухин Е. О.* — к. м. н., ассистент кафедры].

соответствующим адаптивным реакциям здоровых людей. Авторы рекомендуют использовать Милдронат в качестве адаптогена во время летней жары [7]. Однако основная группа показаний Милдроната — сердечно-сосудистые заболевания.

Целый ряд исследований демонстрирует преимущества данного препарата при стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сопутствующей патологии. Важнейшими исследованиями сердечно-сосудистых эффектов Милдроната при коронарной ишемии были MILSS I и MILSS II, посвящённые оценке эффективности и безопасности Милдроната в комплексной терапии стенокардии напряжения. Дзерве В.Я. и соавт. (2011) от рабочей группы исследования сообщается, что на фоне приема препарата 1000 мг/сут. повышение толерантности к физической нагрузке в форме общей длительности велоэргометрической пробы было наиболее выраженным и достоверным ($35,18 \pm 53,29$ с, $p=0,002$). Дальнейшее повышение дозы подобных результатов не показало [17].

Воронков Л.Г. и соавт. (2008) сообщают об улучшении функции эндотелия больных с ХСН при применении Милдроната. Больным и группе контроля была проведена манжеточная проба плечевой артерии после применения инфузии Милдроната. Показано, что, хотя в группе здоровых добровольцев прирост диаметра артерии и был несколько выше по сравнению с больными, непосредственный положительный эффект препарата в сравнении с плацебо оказался достоверным. Увеличение диаметра составило $5,8 \pm 0,9\%$ мм ($p < 0,001$) [18].

Дзерве В.Я. и соавт. (2011) исследовали эффекты Милдроната у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом периферических артерий. В пробе с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия и тредмил-тест) было выявлено значительное увеличение, как продолжительности нагрузки, так и максимального в ней усилия. Благоприятное влияние сохранялось также через месяц после прекращения терапии [19].

Стаценко М.Е. и соавт. (2013) сообщается о возможности коррекции астенических расстройств в пожилом возрасте при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ). В исследовании 180 пациентов старше 65 лет проводился 12-месячный плацебо-контролируемый приём Милдроната. В группах Милдроната произошло достоверное уменьшение доли пациентов с общей астенией (на $60,0-70,5\%$, $p < 0,05$), а также со сниженной мотивацией и активностью. В группе плацебо показатели не изменились, а доля больных с психической астенией выросла на $45,4\%$ ($p < 0,05$). Авторы делают вывод, что Милдронат (мельдоний) в составе комплексной терапии АГ способен уменьшать проявления вторичного соматогенного астенического синдрома [20]. Гордеевым И.Г. и соавт. (2009) в исследовании реперфузионного синдрома при реваскуляризации сердца показано, что применение Милдроната в периоперационном периоде способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда ещё до проведения вмешательства, а также уменьшает степень послеоперационной дисфункции левого желудочка, вызываемой реперфузионным повреждением. В исследование входили как пациенты, подвергнувшиеся чрескожному вмешательству, так и шунтированию в условиях искусственного кровообращения [5].

Другой точкой приложения антиишемического эффекта Милдроната является цереброваскулярная болезнь. Недогада С.В. и соавт. (2012) сообщают о влиянии препарата на когнитивную функцию пожилых больных с АГ. На фоне терапии различными дозами Милдроната и в группе плацебо

в течение 52 недель больным предлагались тесты MMSE (Mini-Mental State Examination), Шульте, Рейтена и другие, позволяющие оценить когнитивную функцию. Было показано, что по сравнению с плацебо в группах лечения достоверно сохранялась когнитивно-мнестическая функция, что проявлялось повышением среднего балла опросников и уменьшением времени для работы с ними. В группе контроля, напротив, показатели ухудшались [21]. Максимовой М.Ю. и соавт. (2013) проведено исследование Милдроната при остром нарушении мозгового кровообращения вследствие кардиогенной эмболии. Применялся препарат в дополнение к стандартной терапии. Группы лечения и контроля были равны и составляли по 30 пациентов. Оценка проводилась по шкалам NIHSS (шкала Национального института здоровья), Рэнкина, индексу Бартела. Результаты свидетельствуют о меньшей степени выраженности неврологических нарушений и инвалидизации в группе Милдроната, проявившейся уже к концу периода его внутривенного введения. Спустя 11 недель у всех больных отмечалась более высокая степень восстановления корковых функций — памяти, концентрации, речи. В группе же контроля положительный клинический эффект был достигнут в 30% случаев, и только у 15% он был оценен как хороший. Кроме того, отмечено положительное влияние Милдроната на степень перекисного окисления липидов. По данным компьютерной томографии изменения перфузии в обеих группах не были значительными. Тем не менее, после курса лечения Милдронатом увеличилась средне-полушарная относительная корковая перфузия в поражённом полушарии [3].

Михин В.П. и соавт. (2010) сообщают о влиянии Милдроната на эффективность гипотензивной терапии. В исследовании сравнения с триметазидином на фоне терапии эналаприлом (с титрацией дозы до достижения целевого давления) показано достоверное увеличение вазодилатирующей функции эндотелия, более выраженное сокращение толщины комплекса интима-медиа ($16,2\%$ в группе Милдроната и $9,7\%$ — триметазидина). Применение Милдроната усиливало гипотензивный эффект эналаприла, позволяя быстрее и меньшими дозами достичь целевых значений, а также лучше, чем в монотерапии эналаприлом, стабилизировать суточный профиль артериального давления [22].

Важно отметить результаты Сергиенко И.В. и соавт. (2007), выявивших, что терапия Милдронатом способствует нормализации липидного профиля плазмы крови при ИБС. В исследование было включено 60 пациентов со стенокардией напряжения II–IV функциональных классов. Спустя 3 месяца терапии обнаружено достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП (исходно $3,06 \pm 1,32$, на фоне терапии $2,7 \pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,05$), а также уменьшение уровня С-реактивного белка (с $1,5$ до $1,0$ мг/л, $p < 0,01$). Выявлено повышение в сыворотке крови оксида азота (NO) с $33,5 \pm 10,0$ до $44,1 \pm 32,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают плейотропность позитивного эффекта Милдроната на состояние сердечно-сосудистой системы [23]. Толстов С.Н. и соавт. (2012) показали, что Милдронат оказывает схожее с заместительной гормональной терапией влияние на метаболические и структурно-функциональные нарушения в период постменопаузы у женщин. Положительный эффект касался состояния липидного профиля (снижение уровня триглицеридов с $2,3 \pm 0,3$ до $1,9 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,01$; отношения триглицериды/ЛПВП с $2,0 \pm 0,5$ до $1,52 \pm 0,6$, $p < 0,05$), снижения артериального давления и его суточной вариабельности, улучшения антиагрегационного эффекта сосудистой стенки. На фоне терапии Милдронатом уменьшились показатели жёсткости

сосудистой стенки, улучшилась эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии [24].

Учитывая специфику течения заболеваний у пациентов терапевтического профиля, чаще всего имеется коморбидность 3–4 нозологий, требующих назначения ряда направленных на различные участки патогенеза лекарственных средств. Это ведёт к полипрагмазии, что, в свою очередь, сказывается на частоте побочных эффектов и на приверженности пациентов к лечению [8]. Снижение комплаенса усугубляется ещё и тем, что часто сердечно-сосудистая патология протекает бессимптомно, не вызывая беспокойства, и у некоторых лиц может появляться недоумение от большого количества прописанных препаратов. В широкой практике всегда следует стремиться уменьшить количество таблеток, назначаемых пациенту, что способствует повышению комплаенса: так, в ряде исследований показано, что подобное влияние проявляется уже при объединении двух препаратов в форму одной комбинированной таблетки. В мета-анализах Gupta и соавт. (2010) и Messerli и соавт. (2008) однозначно показано, что применение комбинированной формы гипотензивного средства достоверно уменьшало частоту пропуска доз, и как результат, вело к более полному контролю за артериальным давлением [9, 10]. Ещё более важно, если сам препарат обладает плеiotропным положительным действием. В этом случае, приём меньшего количества таблеток даёт возможность комплексного воздействия и позволяет снизить вероятность побочных эффектов.

Довольно интересные данные были продемонстрированы в экспериментальных исследованиях Милдроната. Несмотря на уже достаточно хорошую изученность, попытки выявить новые свойства этого препарата продолжают. Vilskeris и соавт. (2013) сообщается об улучшении функции эндотелия в условиях гипергликемии под влиянием более высокой концентрации γ -бутиробетина, индуцированной Милдронатом [11]. Влияние на диабетическую полинейропатию отмечалось также Sokolovska и соавт. (2011). Авторами

в модели сахарного диабета у крыс в течение 6 недель применения Милдроната показан достоверный эффект по предотвращению нейропатической боли, а также общее снижение средней концентрации глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина [15]. Klusa и соавт. (2013) сообщают об улучшении функции центральной нервной системы, а именно, изменений гиппокампа, влияющих на обучаемость в эксперименте с применением Милдроната. Авторы отмечают, что этот препарат может быть полезен для улучшения когнитивной способности у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и деменцией [12]. Rumaks et al. (2012) изучено влияние препарата на реперфузионное повреждение клеток головного мозга. Ими показано, что неврологический статус в целом, мышечный тонус, степень дегенерации нейроцитов коры были лучше в группе животных, получившей премедикацию Милдронатом [13]. Наконеч, Isaievs и соавт. (2011) продемонстрировано, что Милдронат не влияет на течение синдрома и болезни Паркинсона, а, напротив, способен улучшать гомеостаз нейроглиальных клеток [16].

Таким образом, применение Милдроната, являясь доказано безопасным, имеет целый ряд преимуществ, выходящих за пределы только цитопротекторного действия. В исследованиях на здоровых добровольцах, а также среди больных ИБС, ХСН, цереброваскулярной болезнью, АГ продемонстрировано, что приём Милдроната улучшает функцию эндотелия, состояние липидного профиля, предохраняет от реперфузионного повреждения, ускоряет восстановление функций миокарда и головного мозга после ишемических событий. Подобные плеiotропные эффекты, синергичные стандартной терапии, позволяют уменьшить дозы или даже количество применяемых препаратов, что благоприятно сказывается на приверженности лечению. А это значит, что в руках врача имеется надёжный и эффективный инструмент улучшения качества и увеличения продолжительности жизни своих пациентов.

Литература

1. World Health Statistics 2013 (World Health Organization Report), pp.61–81 (URL: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2013/en/index.html — обращение 09.06.2013).
2. Shalnova SA, Deev AD. Ischemic heart disease in Russia: prevalence and treatment: by the results of epidemiological trials. Ter Arkhiv, 2011; 1: 7–11. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространённость и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив.— 2011;1:7–11).
3. Maksimova MYu, Fjodorova TN, Sharypova TN. Mildronate in stroke. Pharmateka, 2013; 9: 99–110. Russian: (Максимова М.Ю., Фёдорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. Фарматека, 2013; 9: 99–110).
4. Liepinsh E, Konrade I, Skapare E, et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and L-carnitine concentrations in healthy volunteers. J Pharm Pharmacol, 2011; 63 (9): 1195–201
5. Gordеев IG, Luchinkina EE, Lyusov VA. Correcting of myocardial dysfunction in angina pectoris after coronary revascularization using cytoprotection by mildronate. Russ J Cardiol, 2009; 2 (76): 56–60. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации на фоне приёма цитопротектора милдроната. Российский кардиологический журнал, 2009; 2 (76): 56–60).
6. European Medicines Agency (EMA). (URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf — обращение 09.06.2013).
7. Smirnova MD, Svirida ON, Vitsenja MV, et al. Usage of mildronate for adaptation of high-risk cardiovascular patients to extreme weather conditions (heat). Serdtse, 2013; 3 (71): 186–192. Russian (Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Виценя М.В. и соавт. Использование милдроната для улучшения адаптации больных со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений к аномальным климатическим условиям (воздействию жары). Сердце, 2013; 3 (71): 186–192).
8. Vjortkin AL, Rumjantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity: a review. Terapevt, 2009; 3: 29–35. Russian (Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность: обзор. Терапевт, 2009; 3: 29–35).
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety and Effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. Hypertension, 2010; 55: 399–407.
10. Messerli FH. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. Evid Based Med, 2008; 13: 18–22.
11. Vilskeris R, Zharkova-Malkova O, Mezhapuke R et al. Elevated vascular gamma-butyrobetaine levels attenuate the development of high glucose-induced endothelial dysfunction. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013; May 27 (Epub ahead of print, doi: 10.1111/1440-1681.12127).
12. Klusa V, Muceniec R, Isaievs S et al. Mildronate enhances learning/memory and changes hippocampal protein expression in trained rats. Pharmacol Biochem Behav, 2013 May; 106:68–76.
13. Rumaks J, Pupure J, Svirskis S et al. Search for stroke-protecting agents in endothelin-1-induced ischemic stroke model in rats. Medicina (Kaunas), 2012; 48 (10): 525–31.

14. Bruveris Z, Antane V, Misane I. Effects of meldonium on sexual performance, sperm motility, testes morphology and blood biochemical markers in boars. *Anim Reprod Sci.* 2013; 136 (4): 303–9.
15. Sokolovska J, Rumaks J, Karajeva N et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model (Russian). *Biomed Khim.* 2011; 57 (5): 490–500.
16. Isajevs S, Isajeva D, Beitnere U. Mildronate as a regulator of protein expression in a rat model of Parkinson's disease. *Medicina (Kaunas).* 2011; 47 (10): 552–9.
17. Dzerve V, MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2011; 47 (10): 554–51.
18. Voronkov LG, Shkurat IA, Lutsak EA. Mildronat influence on endothelial-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure: double-blind crossed placebo trial. *Rational Pharmacotherapy*, 2008; 2: 38–40. Russian (Воронков Л. Г., Шkurat И. А., Луцак Е. А. Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрёстное исследование. *Рациональная фармакотерапия*, 2008; 2: 38–40).
19. Dzerve Ya, Pozdnjakov YuM. Dynamic of exercise tolerance in patients with coronary heart disease during long-term mildronate treatment. *Russ J Cardiol.* 2011; 1 (87): 49–55. Russian (Дзерве В. Я., Поздняков Ю. М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. *Российский кардиологический журнал*, 2011; 1 (87): 49–55).
20. Statsenko ME, Nedogoda SV, Turkina SV, et al. Asthenia in older patients with arterial hypertension: correction by meldonium. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2013; 9 (1): 21–6. Russian (Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. и соавт. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мeldonием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013; 9 (1): 21–6).
21. Nedogoda SV, Statsenko ME, Turkina SV et al. Influence of meldonium-based treatment on cognitive function in older patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012; 11 (5): 33–8. Russian (Недогода С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В. и соавт. Влияние терапии мeldonием на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012; 11 (5): 33–8).
22. Mikhin VP, Khlebodarov FE. The perspectives of mildronate therapy in cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol.* 2010; 4 (84): 158–68. Russian (Михин В. П., Хлебодаров Ф. Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал*, 2010; 4 (84): 158–68).
23. Sergienko IV, Kikharchuk VV, Gabrusenko SA, et al. Estimation of combination therapy with mildronate influence on lipid profile, inflammatory markers, and endothelial function in coronary heart disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2007; 3: 3–7. Russian (Сергиенко И. В., Кухарчук В. В., Габрусенко С. А. и соавт. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2007; 3: 3–7).
24. Tolstov SN, Mychka VB, Salov IA. Comparing the effectiveness of different approaches to correction of vessel wall function in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012; 11 (4): 33–45. Russian (Толстов С. Н., Мычка В. Б., Салов И. А. Сравнительная эффективность различных подходов в коррекции нарушений структурно-функционального состояния сосудистой стенки у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012; 11 (4): 33–45).

Современные возможности лечения инфаркта миокарда на поликлиническом этапе (лекция)

Нестеров Ю. И.

Кафедра поликлинической терапии ГБОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии
Минздравсоцразвития РФ. Кемерово, Россия

Лекция предназначена для врачей первичного звена здравоохранения, посвящена комплексной реабилитации и диспансеризации, больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) на поликлиническом этапе. Материал лекции основан на результатах анализа отечественной и зарубежной литературы, а также собственном опыте. В разделе, посвященном немедикаментозным методам лечения ИМ, особое значение придается воздействию на факторы риска болезни. На современном уровне

разбирается длительная медикаментозная профилактика рецидивов болезни.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реабилитация, вторичная профилактика, антиагреганты, статины, бета-адреноблокаторы.

Поступила 19/09–2011

Принята к публикации 23/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 99-103

Modern potential of myocardial infarction treatment in the polyclinic settings (lecture)

Nesterov Yu.I.

Polyclinic Therapy Department, Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo, Russia

This lecture, aimed at the primary healthcare practitioners, is focused on the complex rehabilitation and dispensersisation of myocardial infarction (MI) patients in the polyclinic settings. The evidence from the available Russian and international literature, as well as from the original author's findings, is presented. The section on non-pharmacological MI treatment emphasises the role of risk factor modification. The modern views on the

long-term pharmacological recurrence prevention are discussed in detail.

Key words: myocardial infarction, rehabilitation, secondary prevention, antiaggregants, statins, beta-adrenoblockers.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 99-103

До настоящего времени смертность и инвалидизация среди взрослого населения Российской Федерации (РФ), связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), остаются высокими. В структуре смертности от болезней системы кровообращения (БСК) более половины случаев (54%) составляет смерть от ишемической болезни сердца (ИБС) и ее острого проявления — первичного и повторного инфаркта миокарда (ИМ). В 60–70% случаев коронарная смерть наступает у лиц от повторного ИМ. Вызывает тревогу тот факт, что в целом значительно возросли показатели заболеваемости и смертности от ИБС среди лиц работоспособного возраста. Согласно данным ГНИЦ профилактической медицины, в стране в возрасте 20–60 лет 34% мужчин и 39% женщин умирают от ССЗ.

Согласно положению, все пациенты с острым ИМ (ОИМ) подлежат срочной госпитализации в специализированные отделения, где проводятся купирование болевого синдрома, восстановление проходимости коронарных артерий (КА): тромболизис или коронарная ангиопластика со стентированием, лечение и предупреждение ранних осложнений болезни. Продолжительность пребывания больных в стационаре, в среднем, составляет 12–19 сут. В отделении наряду с активной медикаментозной терапией проводится ранняя физическая активация больных, и к концу выписки они свободно проходят дистан-

цию до 1–1,5 км в несколько приемов и подъем по лестнице на 1–2 этажа.

Затем пациенты проходят второй — санаторный этап реабилитации. Задачами этого этапа являются: восстановление физического и психического здоровья больных, целенаправленная подготовка к бытовым нагрузкам и трудовой деятельности. Если больной из стационара не направляется в санаторий, то в этих случаях второй этап реабилитации проводится в кардиологическом диспансере, но чаще в районной поликлинике. На этом этапе на первое место выступают физическая и психическая фазы реабилитации и продолжается медикаментозная терапия. Перед выпиской из санатория большинство больных, перенесших ИМ, по своим физическим возможностям соответствуют практически здоровому, физически нетренированному человеку соответствующего возраста и пола.

После санатория начинается пожизненная вторичная профилактика ИБС в условиях первичного звена здравоохранения. Врач поликлиники (диспансера) прежде всего, должен оценить ближайший прогноз для жизни и трудоспособность больного по следующим критериям:

- степени (ст.) дисфункции левого желудочка (ЛЖ), которая отражает размеры перенесенного ИМ;
- наличия и стойкости ишемии миокарда;

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (384-2) 32-31-44

e-mail: nesterov_u@kemcity.ru

[Нестеров Ю. И. — д. м. н., проф., заведующий кафедрой поликлинической терапии].

- наличия аритмий высокой градации по Lown-Wolf;
- стабильно высоким показателям диастолического артериального давления (ДАД)

У перечисленных категорий больных прогноз для жизни остается неблагоприятным и высок риск развития внезапной смерти (ВС).

Коррекция факторов риска (ФР) прогрессирования атеросклероза

У больных, перенесших ИМ, ФР атеросклероза продолжают действовать, способствуя прогрессированию заболевания и ухудшая прогноз. Как правило, у таких больных определяются одновременно несколько ФР, усиливая влияние каждого в отдельности. Наиболее часто наблюдаются дислиппротеинемия (ДЛП), курение, артериальная гипертония (АГ), психоэмоциональный стресс и ожирение (Ож). Коррекция их должна быть составной частью тактики вторичной профилактики болезни.

Отказ от курения. Убедительно доказано, что как активное, так и пассивное курение способствует прогрессированию атеросклероза коронарных артерий (КА) и повышает риск развития повторного ИМ, за счет повышенного окисления холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Табакокурение вызывает повышение активности тромбоцитов и вязкости крови, что способствует тромбообразованию в КА. Под влиянием курения происходит активация симпатической нервной системы (СНС), что приводит к высвобождению вазопрессина и, в итоге, манифестирует повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). У таких пациентов достоверно чаще встречаются все формы ИБС, причем риск смерти при этом увеличивается по мере возрастания интенсивности курения. Курение увеличивает риск развития инсульта (МИ), окклюзионного поражения ветвей аорты и периферических сосудов. Известно, что причиной 13% всех случаев сердечно-сосудистой смерти является курение. Табачный дым может оказывать негативное влияние на эффективность и безопасность используемых лекарственных препаратов (ЛП). Никотин может как потенцировать эффект ЛП, так и оказывать антагонистическое воздействие на их эффективность, приводить к развитию побочных эффектов (ПЭ). В то же время, данные многочисленных исследований свидетельствуют, что у пациентов, отказавшихся от курения, риск смерти снижается на 36%, по сравнению с теми, кто продолжает курить.

Исходя из этих доказательств, следует настоятельно рекомендовать пациентам полностью отказаться от курения. Профилактические меры, направленные на отказ от курения, наряду с адекватным медикаментозным лечением, позволяют уменьшить или даже предотвратить прогрессирование ИБС. В стратегии отказа от табакокурения необходимо спрашивать о курении при каждом визите к врачу, использовать специальные программы или фармакологическое вмешательство, оценить желание курильщика бросить курить, предложить консультацию или план по отказу от пагубной привычки. К большому сожалению, наличие перенесенного ИМ не побуждает больных к полному отказу от табакокурения, и более половины мужчин не прислушиваются к совету.

Выбор здорового питания. Важное значение во вторичной профилактике ИМ придается соблюдению диеты.

Диетотерапия снижает риск обострений болезни посредством нескольких механизмов: за счет снижения массы тела (МТ), АД, нормализации уровней липидов и глюкозы крови, снижения тромбообразования в КА. Изменение диеты заключается в уменьшении содержания в ней продуктов животного происхождения с большим содержанием ХС и замене их продуктами растительного происхождения, не содержащими ХС: овощи, фрукты, орехи, бобовые и рыбные блюда.

При каждом визите к врачу следует проводить контроль МТ пациента, необходимо стремиться к достижению целевых показателей индекса МТ (ИМТ) <25–27 кг/м², окружности талии (ОТ) <102 см для мужчин и <88 см для женщин.

Роль физических тренировок (ФТ). Во вторичной профилактике ИБС достойное место занимает физический аспект реабилитации. Доказано, что регулярные физические нагрузки (ФН) после перенесенного ИМ улучшают обменные процессы в сердечной мышце, активируют тканевой обмен. Посильные ФН способствуют снижению АД, при его повышении, уменьшению размеров ЛЖ и левого предсердия (ЛП), снижению МГ, частоты приступов стенокардии и замедлению ЧСС. Все это способствует более экономной деятельности сердца: повышается его сократительная функция, увеличивается ударный объем, снижается число сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая смерть и нефатальный ИМ, уменьшаются число госпитализаций и дней нетрудоспособности в связи с обострением ИБС.

Используют следующие виды аэробных динамических ФН: ходьба и лечебная физкультура. По интенсивности ФН должны быть низкими и умеренными. Другим условием является их регулярность — ежедневно по 30 мин в день. Продолжительность и интенсивность ФН будет зависеть от степени коронарной недостаточности и состояния сократительной способности миокарда. Скорость ходьбы не должна превышать 90–110 шагов в мин. Во время занятий пациент должен контролировать своё самочувствие, частоту пульса и АД. Отмечено, что регулярные ФТ уменьшают смертность от ИБС на 31%. Исходя из этого, контролируемые физические упражнения должны обязательно присутствовать во вторичной профилактике у всех пациентов после перенесенного ИМ. Следует помнить, что нерегулярные занятия могут привести к срыву компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы, развитию повторного ИМ или ВС.

Фармакологическое лечение. Для вторичной профилактики больных, перенесших ИМ, используются лекарственные средства, эффективность которых доказана многими крупными международными исследованиями. К ним относятся: антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокаторы (β-АБ).

Антиагреганты. Важным аспектом лечения ИМ после выписки из стационара (санатория) является применение дезагрегантов, из которых наиболее эффективными признаны ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел. Применение их предотвращает тромбообразование в КА и оказывает противовоспалительное действие. В настоящее время не вызывает сомнения ключевая роль хронического вялотекущего воспаления в патогенезе атеросклероза. Воспалительные изменения в атеросклеротической бляшке (АБ) служат одной

из причин ее «уязвимости», повышающей риск развития острого коронарного синдрома (ОКС). Согласно международным рекомендациям и рекомендациям РКО терапия аспирином показана всем пациентам, перенесшим ИМ, при отсутствии противопоказаний. Чаще используют кишечнорастворимые формы аспирина: кардиомагнил, тромбоАСС, аспирин-кардио.

Принципы тромбоцитарной терапии (рекомендации АСС/АНА, 2007): аспирин — 75–100 мг/сут. назначается всем пациентам без аллергии на этот препарат; клопидогрел — 75 мг/сут. с противопоказаниями к аспирину. Следует отметить, что клопидогрел в несколько большей степени, чем аспирин снижает вероятность ССО у лиц, перенесших ИМ. Основным недостатком его является высокая стоимость. Начать лечение дезагрегантами следует как можно раньше, и продолжать неопределенно долго (пожизненно). Доказано, что в течение ближайших лет применение дезагрегантов приводит к снижению риска сердечно-сосудистой смертности на 15% и частоты не смертельных сосудистых осложнений на 30%.

Статины. Из числа стратегически важных препаратов, доказавших свою достоверную эффективность во вторичной профилактике ИМ, оказались статины. По сводным данным крупных длительных исследований (3–6 лет) у больных ИБС статины, снижая содержание общего ХС (ОХС) в крови в среднем на 20% и ХС ЛНП на 30%, достоверно уменьшают риск развития ИМ или других коронарных событий в пределах 20–40% и общую смертность (ОС) на 10–30%. Снижение риска развития фатальных и нефатальных коронарных событий тем больше, чем ниже достигнутый уровень ХС ЛНП. При снижении концентрации ХС ЛНП на каждые 1 ммоль/л отмечено снижение смертности от осложнений ИБС на 19%, а также значительное уменьшение случаев фатального и нефатального ИМ и потребности в проведении оперативных методов лечения ИБС.

Помимо того, статины улучшают функцию эндотелия за счет восстановления вазодилатирующего компонента артерий, способствуют усилению антитромбогенного потенциала, подавляют воспаление в АБ, стабилизируют нестабильную АБ. Применение статинов может приводить к замедлению прогрессирования и обратному развитию атеросклероза КА и клиническому улучшению течения коронарной болезни сердца (КБС). Поэтому они считаются средствами номер один для эффективной вторичной профилактики ИБС. Однако если в странах Западной Европы лечатся статинами от 40% до 78% нуждающихся в этом виде терапии, то по данным ГНИЦ профилактической медицины в России их используют только 5,3% из числа нуждающихся.

В РФ наиболее востребованными статинами являются: симвастатин (Вазилип, Зокор), аторвастатин (Торвакард, Липримар, Аторис), розувастатин (Крестор). Средняя терапевтическая доза их колеблется от 10 до 40 мг/сут. и подбирается строго индивидуально для каждого пациента. Принимать статины следует в вечернее время перед сном по той причине, что именно в ночное время идет наиболее интенсивный синтез ХС. Важно, чтобы при лечении уровень ОХС был постоянно <4,5 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) <1,7 ммоль/л, ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, ХС ЛВП >1,0 для мужчин и >1,2 ммоль/л для женщин. Перед началом лечения статинами необходимо исключить заболевания печени.

ИАПФ. После перенесенного ИМ неизбежно наступает процесс патологического ремоделирования миокарда, проявляющийся вначале гипертрофией оставшейся части миокарда, затем истончением стенок ЛЖ, дилатацией его и развитием митральной недостаточности. В конечном итоге происходит ухудшение систолической функции сердца с последующей трансформацией в клинически выраженную хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Одновременно развивается электрическое ремоделирование миокарда, а значит возникновение опасных желудочковых аритмий с трансформацией в фибрилляцию желудочков (ФЖ). Пусковым механизмом патологического ремоделирования сердца является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadрeнальной систем (САС), которая при ХСН повышается в десятки раз.

Роль ИАПФ в этом процессе заключается в ослаблении активности вазоконстрикторного звена нейрогормонов и усилении вазодилатирующего компонента, т.е. в профилактике патологического ремоделирования миокарда и прогрессирования ХСН после ИМ. ИАПФ улучшают сердечную гемодинамику и потребление энергии миокардом посредством коронарной и периферической вазодилатации при отсутствии рефлекторной тахикардии. Препараты этого класса оказывают положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию (ЭД), они снижают пред- и постнагрузку на сердце, урежают ЧСС, увеличивают сократительную способность миокарда и сердечный выброс (СВ), улучшают диастолическое наполнение ЛЖ, предотвращают электролитный дисбаланс. Реализуется это снижением ОС больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ в среднем на 23–25%, риска развития повторного ИМ на 16% и госпитализации в связи с ХСН — на 27%.

Использовать можно любые препараты этого класса, однако предпочтение следует отдавать лекарствам с большим сроком полувыведения, которые можно принимать 1–2 раза в сут. К ним относятся: спираприл (Квадраприл), эналаприл (Энап), периндоприл (Престариум), квинаприл (Аккупро), лизиноприл (Диротон), фозиноприл (Моноприл) и др. Лечение начинают с приема малых доз препарата с постепенным повышением дозы каждые 7–10 сут. до средней терапевтической или максимально переносимой. При появлении кашля следует заменить ИАПФ на блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА): лозартан, валсартан, кандесартан.

β-АБ. Что касается β-АБ, то, в соответствии с современными рекомендациями, при отсутствии противопоказаний, этот класс препаратов должен назначаться всем пациентам, перенесшим ИМ или ОКС.

β-АБ являются единственным классом препаратов, повышающих порог возбудимости для развития ФЖ (ВС). Помимо того, они уменьшают потребность миокарда в кислороде, снижают активность САС, уменьшают накопление ионов кальция в сердечных клетках (снижая возбудимость миокарда) и повышают СВ. В постинфарктном периоде это реализуется снижением риска ВС, связанной с фатальными желудочковыми аритмиями в среднем на 23–25%.

Следует отметить, что благоприятное влияние на прогноз больных в постинфарктном периоде оказывают только липофильные кардиоселективные β-АБ пролонгированного действия без внутренней симпатомиметической активности (ВСМА). К ним относятся метопролол (Беталок ЗОК) и бисопролол (Конкор), а также неселективный

карведилол с вазодилатирующим действием и небиволол (Небилет). Доза препарата подбирается строго индивидуально, основным критерием которой служит урежение ЧСС в покое до 55–60 уд/мин. Дополнительным показанием к применению β -АБ у пациентов с ИБС служит ХСН.

Нитропрепараты. Этот класс препаратов используется при сохраняющихся у больного приступах стенокардии или немой ишемии миокарда. Из органических нитратов в настоящее время используют изосорбида динитрат (Кордикет 20, 40, 60 и 120 мг, Нитросорбид 20 мг) и изосорбида-5-мононитрат (Моночинкве, Оликард, Эфокс). Эти классы ЛП различаются по периоду полувыведения и биодоступности. По этим параметрам изосорбида-5-мононитрат значительно превосходит изосорбида динитрат. Наиболее предпочтительны: Моночинкве 40 мг с продолжительностью антиишемического действия до 8 ч и Моночинкве 50 мг с продолжительностью действия до 12 ч, Оликард 40 мг и 60 мг с продолжительностью действия до 8 ч и 12 ч, соответственно.

Главный принцип терапии нитратами — назначать их следует только тем пациентам, которые реально нуждаются в их приеме. При стенокардии функционального класса (ФК) I и II нитропрепараты назначают только перед ФН. При стенокардии ФК III и IV требуется их постоянный прием. Во избежание привыкания к ним необходимо соблюдать прерывистый прием нитратов. Период, свободный от действия нитратов должен составлять не менее 6–8 ч, как правило, в ночное время, когда в приеме их нет необходимости.

Лечение нарушений ритма сердца. Практически у всех пациентов, перенесших ИМ, регистрируются различные виды нарушений ритма сердца, чаще это желудочковые экстрасистолы (ЖЭ). Смерть у этой категории пациентов чаще наступает внезапно от ФЖ. ЖЭ высокой градации по Lown-Woll считаются предвестниками ФЖ, поэтому они подлежат активному лечению. Из антиаритмических средств лучше использовать β -АБ, кардиоселективные антагонисты кальция (АК) (Верапамил и Кордарон), их эффективность в профилактике ВС доказана. В связи с серьезными ПЭ Кордарон следует использовать только больным с ЖЭ, у которых имеются противопоказания к назначению β -АБ, либо когда они недостаточно эффективны. Применение антиаритмических препаратов I класса нежелательно, т.к. они не только уменьшают частоту ВС, а даже ее увеличивают в связи с их аритмогенным действием.

Контроль АД. Согласно Российским рекомендациям IV пересмотра (2010) у пациентов с ИБС и сопутствующей АГ целевые уровни АД должны быть <140/90 мм рт.ст. При условии хорошей переносимости возможно снижение АД до 130–139/80–89 мм рт.ст. Антигипертензивная терапия у больных, перенесших ИМ, должна начинаться с высокоселективных β -АБ и/или ИАПФ с последующим добавлением, при необходимости, препаратов других классов — АК дигидропиридинового ряда (амлодипин).

Психологический аспект реабилитации. ИМ является для подавляющего большинства пациентов мощным психотравмирующим фактором, сопровождается сильными эмоциональными переживаниями и может привести к состоянию психологической дезадаптации. По данным исследований, проведенных ГНИЦ профилактической

медицины нарушения психики, проявляющиеся в виде депрессии, встречается у 82% больных в постинфарктном периоде. Исследованиями доказано, что уровень смертности среди больных, перенесших ИМ и страдающих депрессией, в 3–6 раз выше, чем среди таких же больных, но без признаков депрессии, а частота развития новых случаев ИМ в течение 5 лет оказалась значительно выше среди лиц с повышенными показателями депрессивности. Пациенты с депрессией чаще жалуются на приступы стенокардии, у них достоверно ниже толерантность к ФН, они нерегулярно принимают рекомендованные препараты, не соблюдают рекомендованную диету, продолжают курить, неохотно участвуют в мероприятиях по реабилитации и вторичной профилактике.

Диагностика депрессии. У пациентов после ИМ нередко преобладают симптомы тревоги: беспокойство, ожидание худшего, эмоциональная лабильность, раздражительность, постоянный страх «за сердце» и за состояние здоровья в целом. В других случаях наблюдаются скрытые, маскированные депрессии, поэтому они могут даже не предъявлять собственно депрессивных жалоб. В клинической картине такой депрессии преобладают различные виды нарушений сна, аппетита, изменение МГ, повышенная утомляемость или раздражительность, снижена физическая активность, а также имеет место болевой синдром разной локализации: кардиалгии, головные боли, боли в спине. Все это сопровождается вегетативными расстройствами в виде приступов сердцебиения, одышки, головокружения, а также различными нарушениями в сексуальной сфере. Следует отметить, что многие симптомы депрессии являются общими с основным заболеванием и иногда бывает их трудно различить. Различают следующие виды психических нарушений: тревожно-депрессивный, кардиофобический и депрессивно-ипохондрический синдромы.

Лечение депрессии. В настоящее время депрессию в легкой и средней ст. тяжести успешно могут лечить кардиологи или участковые врачи. Назначение неселективных трициклических антидепрессантов (Амитриптилин, Тизерцин) постинфарктным больным нежелательно вследствие их негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. Антидепрессанты нового поколения обладают селективностью и, в связи с этим, они лишены многих ПЭ, присущих для трициклических антидепрессантов. Они обладают не только антидепрессивным, но и противотревожным действием, в связи с чем они эффективны у больных с тревожной симптоматикой, панических атаках и фобических синдромах. Селективные антидепрессанты не влияют на уровень АД, проводимость и, что очень важно, не влияют на желудочковую эктопическую активность и сопровождаются снижением ЧСС.

Больным ИБС рекомендованы следующие антидепрессанты: золофт (Сертралин) — 50–100 мг/сут. утром или на ночь, феварин (Флувоксамин) — 50–100 мг/сут. однократно утром, прозак (Флуоксетин) — 20–40 мг утром, пароксетин (Паксил) — 10–20 мг/сут. утром, опра (Циталопрам) — 10–20 мг/сут., адаптол (Транквилизатор) — 500 мг (1 табл.) 2–3 раза/сут., ципралекс (Эсциталопрам) — 5–20 мг/сут., коаксил (Тианептин) — 37,5 мг (1 табл.) в 3 раза/сут., у больных >70 лет — 50 мг/сут. в 2 приема.

При их применении необходимо учитывать, что антидепрессивный эффект этих препаратов нарастает постепенно и становится значимым только к концу первых двух

нед. терапии, поэтому желательно проинформировать об этом пациента. Необходимо также соблюдать определенную длительность курсового приема — не <1,5 мес., при необходимости длительность лечения может быть увеличена до $\geq 4-6$ мес., в зависимости от состояния пациента.

Средние сроки временной нетрудоспособности при ИМ: при неQ-ИМ без осложнений и стенокардии не выше I ФК — до 2 мес.; при Q-ИМ без осложнений — 2–3 мес., с осложненным течением — 3–4 мес.

Хирургические методы лечения. Какими бы значительными не были современные успехи консервативной терапии ИМ, инвазивные (интракоронарные) вмешательства все чаще используются в повседневной практике лечения этих больных. Поэтому всем пациентам, перенесшим ИМ, необходимо рентгенологическое исследование коронарных сосудов для определения степени их поражения атеросклеротическим процессом и выбора тактики оперативного вмешательства.

Среди методов прямой реваскуляризации миокарда успешно используют операцию аортокоронарного шунтирования и чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику со стентированием. В результате кардиохирургического вмешательства восстанавливается коронарный кровоток, устраняются основные клинические проявления ИБС, повышается физическая работоспособность, улучшается качество жизни больных, снижается риск возникновения сосудистых катастроф и смертность.

Диспансеризация. Диагноз постинфарктного кардиосклероза устанавливается больному через 2 мес. с момента развития ИМ. Именно в эти сроки заканчивается формирование рубцовой соединительной ткани в месте некроза сердечной мышцы.

В период амбулаторного лечения пациент должен посещать врача каждые 7–10 дней вплоть до выписки на работу, затем после 1-й, 2-й нед. и в конце первого мес. работы, далее 2 раза в мес. в первые полгода, в последующие полгода — ежемесячно. Второй год — один раз в квартал. При каждом посещении у больного регистрируют ЭКГ.

Проба с ФН (тредмил, велоэргометрия) проводится в конце первого мес. опосле развития ИМ, затем перед выпиской на работу и/или при направлении на медико-социальную экспертизу (МСЭ), далее — не реже 1 раза в год. Эхокардиограмма: по окончании лечения в кардиологическом санатории, перед выпиской на работу и далее при Q-ИМ 1 раз в 6 мес. Холтеровское мониторирование ЭКГ: после приезда из санатория, перед выпиской на работу и при направлении на МСЭ, далее — 1 раз в 6 мес.

Общий анализ крови, мочи, глюкоза крови исследуются перед выпиской на работу и/или при направлении на МСЭ, далее — 1 раз в 6 мес. в 1-й год, в последующем не реже 1 раза в г, аспарагиновая и аланиновая трансаминаза — 2 раза в г (если принимает статины). Исследование липидного профиля — через 3 мес. после начала противосклеротической терапии, далее — каждые 6 мес. Другие исследования проводятся по показаниям. При необходимости возможно внеочередное посещение врача, в т.ч. консультации по телефону.

Санаторно-курортное лечение. После перенесенного ИМ давностью >1 г без приступов стенокардии или с редкими приступами без нарушения ритма и признаков ХСН не >1 ФК возможно лечение в местных кардиологических санаториях и на дальних климатических курортах, исключая горные. При более высоком ФК стенокардии и ХСН показано лечение только в местных санаториях.

Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий неклапанного происхождения



Назначение Ксарелто®: что важно?

(не заменяет инструкцию по применению лекарственного препарата)



Примечания

¹Факторы риска:

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст ≥75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка (в частности, фракция выброса <40%)	1
Заболевание сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

²Противопоказания:

- повышенная чувствительность к основному действующему веществу лекарственного препарата или любому из вспомогательных веществ;
- клинически значимые острые кровотечения;
- заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по шкале Чайлд-Пью;
- беременность и грудное вскармливание.

³Азоловые противогрибковые препараты, такие как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол или ингибиторы протеазы ВИЧ, например, ритонавир

⁴Формулы расчета скорости клубочковой фильтрации:

Формула Кокрофта-Голта	Для мужчин (норма 90–150 мл/мин)	$СКФ = 1,23 \times \frac{(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$
	Для женщин (норма 90–130 мл/мин)	$СКФ = 1,05 \times \frac{(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$
Формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)	СКФ = 170 x	$\frac{\text{креатинин сыворотки (мг/дл)}^{-0,999}}{\text{возраст}^{-0,176} \times 0,762 \text{ (для женщин)}} \times \frac{\text{остаточный азот мочевины (ммоль/л)}^{-0,17}}{\text{концентрация альбумина сыворотки (г/л)}}$

⁵При наличии:

- клинически значимых активных кровотечений (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- заболеваний печени, протекающих с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений;
- тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 мл/мин и ниже);
- врожденной или приобретенной коагулопатии;
- неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии;
- язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения;
- недавно перенесенной язвы желудка и 12-перстной кишки;
- сосудистой ретинопатии;
- недавно перенесенного внутричерепного или внутримозгового кровоизлияния;
- патологии сосудов спинного или головного мозга;
- недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах.



С осторожностью:

- при одновременном приеме других антикоагулянтов;
- при одновременном приеме НВПС и антиагрегантов;
- при одновременном приеме сильных индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты зверобоя).