

Неинвазивные методы исследования сосудистого русла в клинической практике

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская*

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Non-invasive clinical methods of vascular investigation

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya*

Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia

Современные рекомендации по артериальной гипертензии (АГ) Европейского общества по АГ, Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов отводят важнейшую роль ранней диагностике поражения органов-мишеней как фактору, способному определить необходимость начала медикаментозной антигипертензивной терапии. В последних версиях рекомендаций большие изменения коснулись оценки функционального состояния сосудов: нововведением стало включение наряду с ультразвуковым исследованием (УЗИ) сонных артерий (СА) определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и скорости распространения пульсовой волны (СПВ).

Предлагается использовать несколько скрининговых неинвазивных тестов, которые позволяют диагностировать поражение сосудов как органа-мишени АГ.

Ультразвуковое исследование сонных артерий

УЗИ СА позволяет измерить толщину комплекса интима-медиа (КИМ), определить атеросклеротические бляшки. Толщина интимомедиального слоя СА тесно коррелирует с риском инфаркта миокарда и инсульта [1-4].

Взаимосвязь между толщиной интимомедиального слоя СА и риском сердечно-сосудистых событий носит непрерывный характер. Значения толщины КИМ >0,9 мм приняты как консервативная точка отсчета для выявления поражения сосудов в качестве органа-мишени.

С целью определения поражения органов-мишеней при АГ рекомендуется УЗИ общей СА (ОСА). Однако на этом уровне можно оценить преимущественно гипертрофию стенки, в то время как для диагностики атеросклероза необходимо сканирование бифуркации и внутренней СА —

более частых мест образования атеросклеротических бляшек [5,6].

Наличие бляшки идентифицируется по толщине интимомедиального слоя >1,3 мм, или при локальном увеличении его толщины на 0,5 мм, или 50% по сравнению с толщиной КИМ прилежащих участков артериальной стенки.

Имеются данные о том, что у пациентов с нелеченной АГ без поражения органов-мишеней при рутинном обследовании достаточно часто можно обнаружить изменения стенки СА. Например, данные анализа исходных характеристик СА у больных АГ, включенных в исследование ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), показали, что частота выявления признаков бессимптомной атеросклеротической бляшки значительно выше, чем можно было ожидать, исходя из возраста и спектра факторов риска (ФР) обследованной популяции [5].

Таким образом, УЗИ СА может определить поражение сосудистой стенки и способствовать более точной стратификации по риску [7].

Определение лодыжечно-плечевого индекса

Исследование ЛПИ позволяет оценить наличие поражения сосудов. Для оценки обычно используется постоянный доплер и тонометр для измерения АД. Существуют диагностические скрининговые системы исследования сосудистого русла, которые позволяют быстро оценить ЛПИ, СПВ и ряд других интересных параметров (например, VASERA 1000, Fukuda Denshi). В качестве диагностического критерия предложены значения ЛПИ <0,9.

Низкие значения ЛПИ свидетельствует о наличии окклюзирующего атеросклероза периферических сосудов, т. е. гораздо более поздней стадии поражения артерий [8]. Определение толщины

интимомедиального слоя СА, напротив, отражают более ранние изменения артериальной стенки.

Снижение ЛПИ обладает прогностическим значением в отношении риска развития стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта, потребности в коронарной реваскуляризации или хирургическом вмешательстве на периферических артериях, а у пациентов с многосудистым поражением коронарных артерий указывает на дополнительное повышение риска [9,10].

Скорость распространения пульсовой волны

Последняя декада ознаменовалась шквалом исследований, посвященных изучению ригидности крупных артерий и феномена отраженной волны. Именно этим двум факторам придается ведущее значение как патофизиологическим детерминантам изолированной систолической АГ и роста пульсового АД у пожилых [11].

Оценка артериальной ригидности путем анализа изменения диаметра сосудов при колебаниях АД оказалась сложной и неприменимой в условиях рутинной физической практики. Неинвазивное измерение СПВ на каротидно-фemorальном сегменте предоставляет достаточно полную информацию о ригидности артериальной стенки. Современные приборы делают это исследование простым и точным, и, следовательно, оправданным с диагностической целью [12]. Для СПВ было показано независимое прогностическое значение для общей и сердечно-сосудистой смертности, коронарных событий и инсультов у пациентов с неосложненной АГ [13-16].

Взаимосвязь между СПВ в аорте (между сонной и бедренной артериями) и риском событий непрерывна. Рекомендательный диагностический порог >12 м/с является достаточно консервативной точкой отсчета для диагностики значительных нарушений функции аорты у пациентов среднего возраста. Оценка артериальной ригидности неразрывно связана с интересом к неинвазивному измерению центрального АД и анализом центральной пульсовой волны. Несмотря на потенциальную перспективность исследования этих показателей, доступность методов следует на сегодняшний день признать ограниченной.

Другие методы оценки функционального состояния сосудов

Существует еще ряд методов, позволяющих оценить структурно-функциональные характеристики различных отделов сосудистого русла, однако по разным причинам не нашедших применения в широкой клинической практике, но имеющих большое научно-исследовательское значение. Например, отношение толщины стенки и просвета мелких артерий может быть оценено при биопсии подкожных тканей в области ягодиц. В ряде исследований показано, что отмеченные при сахарном диабете ранние изменения отношения “стенка/просвет” хорошо предсказывают сердечно-сосуди-

стую заболеваемость и смертность [17,18]. Однако инвазивный характер процедуры делает неприменимым этот метод в широкой клинической практике.

Последние годы появились методы высокочувствительной компьютерной томографии сердца, позволяющие количественно определить содержание кальция в стенке коронарных артерий. В ряде исследований этот показатель оказался сильным предиктором сердечно-сосудистых событий, однако широкое применение метода ограничено в виду дороговизны оборудования [19].

Эндотелиальная дисфункция обсуждается в качестве этиологического фактора повышения АД и выступает как одно из звеньев патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие эндотелиальной дисфункции имеет прогностическое значение у больных АГ в плане развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим функция эндотелия рассматривается как валидированный суррогатный показатель эффективности антигипертензивной и липид-снижающей терапии. Методы определения эндотелиальной функции основаны на оценке способности эндотелия продуцировать эндотелий-релаксирующий фактор (оксид азота) в ответ на фармакологические (ацетилхолин, метахолин, субстанция Р, брадикинин, гистамин, тромбин) или физические (изменения кровотока) стимулы. При этом измеряется действие эндотелий-зависимого стимула на диаметр сосуда и/или кровоток по нему. Из фармакологических стимулов обычно используют ацетилхолин, а из механических — временную окклюзию сосуда с измерением реакции крупного сосуда на реактивную гиперемию. Действие стимулов изучается во время прямой ангиографической (чаще всего коронароангиографии), ультразвуковой визуализации с доплерографическим измерением кровотока или при магнитно-резонансной томографии, которая является неинвазивным методом, но, безусловно, дорогим. Существует методика оценки функции эндотелия с помощью веноокклюзионной плетизмографии.

Основной неинвазивной методикой используемой для оценки сосудодвигательной функции эндотелия служит дуплексное сканирование периферических артерий, в частности оценка изменения плечевой артерии до и после кратковременной ишемии конечности [20]. Многообещающими являются современные исследования циркулирующих маркеров активности эндотелия [21], которые, возможно, в недалеком будущем станут доступными.

Заключение

В распоряжении врачей и исследователей в настоящее время имеется ряд методов для оценки структурно функционального состояния сосудистого русла на всем его протяжении. Некоторые из них уже заняли достаточно прочное место как в реко-

мендациях, так и в клинической практике, другие представляют больше научный интерес, третьи — на грани перехода из области научного применения в практическое. Основная тема этого номера журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” —

возможности исследования сосудистого русла. Предлагаемые Вашему вниманию обзор и некоторые статьи, посвященные собственным исследованиям ведущих российских клиник, отражают клинический и научный интерес к этой проблеме.

Литература

1. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (Suppl II): II56-65.
2. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
3. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9.
4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
5. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
6. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al., ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004; 22: 1201-12.
7. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307-14.
8. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166: 529-35.
9. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119-28.
10. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks M, et al. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *JACC* 1999; 34: 716-21.
11. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-9.
12. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
13. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-70.
14. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
15. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-6.
16. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5.
17. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension* 2001; 19: 921-30.
18. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103: 1238-44.
19. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349: 465-73.
20. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1671-4.
21. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353: 999-1007.

Поступила 22/04-2009

Центральное давление в клинической практике: современное состояние проблемы

Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов на базе ГКБ № 64. Москва, Россия

Central pressure in clinical practice: current state of the problem

Yu.V. Kotovskaya, Zh.D. Kobalava

Russian People's Friendship University, City Clinical Hospital No. 64. Moscow, Russia

Патофизиологические механизмы центрального аортального давления (ЦАД) более сложны, чем периферического, традиционного измеряемого на уровне плечевой артерии. Уровень ЦАД является показателем, косвенно отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла, поскольку модулируется эластическими характеристиками аорты, структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла. Различия между уровнем центрального и периферического систолического АД наиболее отчетливо выражены в молодом возрасте и уменьшаются у пожилых. Для неинвазивной оценки ЦАД используются аппланационная тонометрия лучевой артерии с последующей компьютерной трансформацией периферической пульсовой волны в центральную или аппланационную тонометрию сонной артерии. Накапливаются данные о том, что определение ЦАД открывает новые перспективы для оценки сердечно-сосудистого риска и сравнения эффективности разных режимов терапии.

Ключевые слова: центральное аортальное давление, ригидность аорты, анализ пульсовой волны, аппланационная тонометрия.

Pathophysiologic mechanisms of central aortal pressure (CAP) are more complex than those of peripheral pressure, measured at brachial artery level. CAP indirectly reflects the state of circulatory system as a whole, since it is modulated by aorta elasticity, as well as structure and function of middle arteries and microcirculatory vessels. The difference between central and peripheral systolic blood pressure is maximal in young people and decreases in the elderly. For non-invasive CAP measurement, radial artery applanation tonometry is used, with subsequent computer transformation of peripheral pulse wave into central one, or applanation tonometry of carotid artery. The growing body of evidence supports the use of CAP measurement in assessing cardiovascular risk assessment and comparing various therapeutic regimens.

Key words: Central aortal pressure, aortal rigidity, pulse wave analysis, applanation tonometry.

В большинстве крупномасштабных исследований, посвященных изучению прогностического значения уровня артериального давления (АД) и оценке эффективности антигипертензивной терапии, измеряли периферическое АД в плечевой артерии (ПА) по тонам Короткова или с использованием валидированных осциллометрических приборов. Завершение исследования ASCOT-CAFÉ (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)-(Conduit Artery Function Evaluation) в 2005г [1], показав, что разная способность антигипертензивных препаратов снижать центральное аортальное давление (далее центральное АД) при сопоставимом эффекте в отношении АД в ПА может иметь потенциальное значение для прогноза. Это положило начало эре активного изучения значения центрального АД и сдвига кон-

цепции органопротекции с “помимо снижения АД” к “помимо снижения АД в ПА”.

Впервые о потенциальной высокой роли оценки центрального АД в некоторых популяциях и для оценки эффектов антигипертензивных препаратов было упомянуто в рекомендациях Европейского общества по АГ 2003г [2]. В июне 2007г, непосредственно перед обнародованием новой версии рекомендаций по АГ, в которых впервые появилась оценка артериальной ригидности как маркера поражения органов-мишеней [3], был опубликован согласительный документ по центральному давлению и антигипертензивной терапии [4].

Представленный обзор суммирует современный статус проблемы оценки центрального АД в клинической практике.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: kotovskaya@bk.ru

[Котовская Ю.В. — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Кобалава Ж.Д. — заведующая кафедрой].

Физиология и патофизиология центрального АД

Форма и амплитуда пульсовой волны (ПВ) значительно различаются в зависимости от места измерения. Систолическое АД (САД) на уровне ПА выше, чем в аорте, в то время как различия диастолического (ДАД) или среднего АД минимальны [5].

Артериальное русло обладает мощными адаптационными механизмами и имеет разные упруго-эластические характеристики стенки на различных участках [6-13]. Аорта — сосуд эластического типа, что обеспечивает способность аорты выполнять не только проводящую, но и буферную функцию, обеспечивая тем самым непрерывность тока крови. По мере продвижения к периферии пропорция эластических волокон в сосудистой стенке уменьшается, а мышечных — увеличивается. Периферические артерии выполняют в основном проводящую функцию и практически утрачивают буферную функцию.

Центральная ПВ является суммой ударной волны и волны отражения. Ударная волна генерируется левым желудочком (ЛЖ) и распространяется вдоль аорты и артериального дерева. Следовательно, на амплитуду центральной ПВ и величину центрального АД может влиять изменение амплитуд этих двух составляющих, а также время появления отраженной волны. В свою очередь, отраженная волна, вносящая вклад в уровень центрального АД, представляет собой сумму многочисленных волн, отражающихся от различных участков дистального сосудистого русла.

Вследствие изменения структуры сосудистой стенки, ригидность артерий увеличивается от аорты к периферии. Градиент жесткости, разветвления артериального дерева и микроциркуляторное русло (МЦР) служат источником формирования многочисленных волн, суммирующихся в волну отражения. Отраженная волна возвращается в аорту в диастолу. Основная физиологическая функция отраженной волны — поддержание ДАД в восходящей аорте на уровне, необходимом для обеспечения коронарного кровотока. Утрата эластичности аорты с возрастом увеличивает скорость распространения ПВ, что приводит к более раннему ее появлению (сдвигу к систоле) и более ранней “встрече” с ударной волной. Последствиями раннего появления волны отражения становится повышение центрального САД с увеличением нагрузки на ЛЖ и снижение ДАД с потенциальным уменьшением коронарного кровотока.

Ремоделирование МЦР при АГ, гипертрофия стенки артерий мышечного типа создает большее количество точек отражения, увеличивая тем самым амплитуду отраженной волны. Количественно этот прирост АД за счет раннего



Примечание: T_r — время появления отраженной волны в аорте (время от начала систолы ЛЖ T_0 и точкой изгиба А). P_1 — САД первого систолического пика (ударная волна), P_2 — САД второго систолического пика (сумма САД ударной и отраженной волн), AP — прирост давления за счет отраженной волны ($P_2 - P_1$). ИП рассчитывается так: $100 \cdot AP / PD$, где PD — пульсовое АД в аорте. T_s — конец систолы.

Рис. 1 Типичные центральные ПВ в зависимости от жесткости артерий.

появления волны отражения характеризуется индексом прироста (ИП) — индекс аугментации, аугментационный индекс, определяемый как разность между вторым и первым систолическими пиками, выраженное в процентах по отношению к пульсовому АД (ПАД) в аорте (рисунок 1).

У здоровых людей периферические артерии более жесткие чем центральные за счет увеличения мышечного слоя и уменьшения эластического. На уровне периферических артерий больше разветвлений, которые служат точками отражения волн, они расположены ближе. Увеличение жесткости, большое количество и близость точек отражения приводят к более высокой амплитуде ПВ и высокому уровню АД в периферических артериях по сравнению с центральными. Этот феномен называется амплификацией. Амплификации подвергаются САД и ПАД, в то время как АД среднее и ДАД остаются относительно постоянными на протяжении артериального русла. Физиологическое значение амплификации ПВ состоит в препятствии угасанию центральной волны и обеспечении адекватного САД для перфузии периферических органов и тканей.

С возрастом в виду утраты эластичности аорты меняется соотношение амплитуд центральной и периферической волн из-за изменения выраженности амплификации и аугментации. Для молодого возраста характерна наиболее выраженная амплификация с минимальной (или отрицательной) аугментацией центрального САД. Для пожилого — напротив, характерна максимальная аугментация (рисунок 2).

Представление о возрастных различиях аугментации и амплификации ПВ позволяет объяснить результаты Фремингемского исследования о разном прогностическом значении САД, ДАД, ПАД в зависимости от возраста [14]. До 50 лет САД в ПА не является сильным предиктором риска, а у людей > 50 лет значительно превосходит по своему прогностическому значению уровень

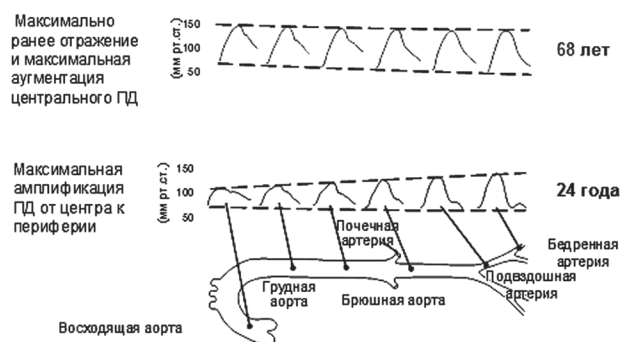


Рис. 2 Соотношение амплитуд центральных и периферических волн в зависимости от возраста.

ДАД. Можно предположить, что причиной низкого прогностического значения САД в ПА в молодом возрасте является относительно низкий уровень центрального САД в виду выраженной амплификации ПВ от центра к периферии. В отличие от людей молодого возраста, у лиц > 60 лет уровень САД и ПАД в ПА обладает более высокой предсказывающей силой. В этом возрасте в силу утраты эластичности центральными артериями, амплификация ПАД менее выражена, но более выражена аугментация центральной ПВ, и уровни центрального и периферического АД существенно не различаются. В результате у лиц более пожилого возраста показатели периферического АД лучше отражают уровень центрального АД, прогностическое значение периферического САД усиливается.

Таким образом, центральное АД является своего рода интегрирующим показателем, который определяется состоянием сосудистого русла на всем протяжении — от сердца, аорты до МЦР. В отличие от скорости распространения ПВ (СРПВ), напрямую отражающей жесткость аорты, центральное АД и ИП являются непрямыми, суррогатными показателями жесткости артерий. Оптимально анализ центральной ПВ должен комбинироваться с измерением СРПВ в аорте для оценки вклада жесткости аорты в отраженную волну.

Методы регистрации центрального АД в клинической практике

Наибольшее распространение в клинической и исследовательской практике получил метод оценки центрального АД методом аппланационной тонометрии (applanatio — уплощение) доступной артерии — лучевой (ЛА) или сонной (СА). Этот метод технически проще и дешевле, чем ультразвуковое исследование (УЗИ). Регистрация ПВ над СА считается относительно “прямым” методом оценки центрального АД, т. к. ПВ в СА наиболее близка по форме и амплитуде к ПВ в аорте. Возможности аппланационной регистрации ПВ на

СА ограничены при ожирении, у больных с атеросклеротическим поражением СА.

Непрямым методом оценки центрального АД является регистрация ПВ методом аппланационной тонометрии ЛА с последующей компьютерной трансформацией периферической волны в центральную. Выполнение аппланационной тонометрии ЛА технически проще, чем СА: ввиду ее более удобного расположения и оптимальных условий для аппланации (поддержка костных структур). Для преобразования ПВ на ЛА в аортальную используется трансформирующая обратная функция, валидированная относительно инвазивного измерения центрального АД [15]. Тонometрия ЛА является более простой и лучше переносимой процедурой, чем тонометрия СА. Недостатком метода служит необходимость калибровки ПВ, которая основана на допущении равенства уровня АД в ЛА и ПА. Эти допущения могут быть причиной ошибки при оценке уровня центрального АД. Источником ошибки при регистрации ПВ на ЛА может быть сама преобразующая функция.

Анализ центральной ПВ включает оценку центральных значений САД и ПАД, а также их ИП (аугментации) и амплификации.

Прогностическое значение характеристик центральной ПВ

В настоящее время установлена возможность использования характеристик центральной ПВ как суррогатных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение давления аугментации в аорте ассоциировано с коронарным атеросклерозом [16]. Центральное АД коррелирует с сердечно-сосудистым риском не только у пациентов с атеросклерозом, но и у людей без его манифестации. Установлена независимая от возраста и уровня среднего АД прямая взаимосвязь между ИП центрального САД и массой миокарда ЛЖ, толщиной интимомедиального слоя СА [17–19]. При системных воспалительных заболеваниях — васкулитах, прирост центрального САД является маркером активности процесса и тесно взаимосвязан с уровнем С-реактивного белка [20]. Центральное ПАД и характеристики центральной ПВ являются независимыми предикторами ремоделирования сосудов эластического типа, увеличение диаметра СА и толщины ее интимомедиального слоя являются сильными маркерами сердечно-сосудистого риска [19].

Получены данные о тесной взаимосвязи между центральным АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью в разных популяциях (таблица 1). Эти данные свидетельствуют, что показатели, характеризующие центральную волну, обладают более высоким прогностическим значением по отношению к оцененным исходам, чем показате-

Таблица 1

Сравнительное прогностическое значение центрального и периферического АД						
Группа наблюдения	Возраст, годы	Длит. набл., мес.	Исход	Параметр	Корр. ОР	Источник
ХПН	52	52	Общая смертность	ПАД в СА (1 SD)	1,4 (1,1-1,8)	Safar ME, et al. Hypertension 2002
				ПАД в ПА (1 SD)	1,2 (0,9-1,5)	
ХПН	54	52	Общая смертность	ИП в СА (на 10%)	1,51 (1,2-1,9)	London, et al. Hypertension 2001
			СС смертность		1,48 (1,2-1,9)	
Леченная АГ ASCOT-CAFE	63	66	Все СС события + СС процедуры + НФП	ПАД в аорте (10 мм рт.ст.)	1,11 (1-1,21)	Williams B, et al. Circulation 2006
				ПАД в ПА (10 мм рт.ст.)	1,1 (1-1,22)	
Американские индейцы STRONG HEART STUDY	58	58	Смертельные и несмертельные ССЗ	ПАД в аорте (10 мм рт.ст.)	1,14 (1,07-1,24)	[18]
				ПАД в ПА (10 мм рт.ст.)	1,09 (1,03-1,18)	

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ПАД – пульсовое АД, SD – стандартное отклонение, СС – сердечно-сосудистые, ХПН – хроническая почечная недостаточность, НФП – нарушение функции почек.

тели АД в ПА, однако эти различия не существенны. Результаты исследования ANBP2 (Australian National Blood Pressure study 2) не показали преимущества параметров аппланационной тонометрии СА по сравнению с ПАД в ПА в отношении прогнозирования исходов у женщин [21]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования для уточнения прогностического значения центрального САД и ПАД, а также характеристик отраженной волны.

“Ложная изолированная систолическая АГ” у молодых

Известно, что практически во всех популяциях наблюдаются следующие закономерности изменения АД с возрастом: непрерывное повышение САД и более сложная динамика ДАД с ростом в молодом возрасте, плато в среднем и снижением > 55-60 лет. Это означает, что с возрастом ПАД – разница между САД и ДАД, увеличивается и растет частота изолированной систолической АГ (ИСАГ) от ~ 5% в возрасте < 40 лет до 50% среди людей > 70.

Однако результаты NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) показали, что распространенность ИСАГ характеризуется двумя пиками: хорошо известным в пожилом возрасте и “парадоксальным” (следует отметить, гораздо в меньшей степени выраженным) в возрасте ~ 40 лет [22]. О высокой частоте ИСАГ в подростковом и молодом возрастах свидетельствуют и данные других исследователей [23,24].

В качестве возможных объяснений феномена ИСАГ у молодых обсуждаются гиперкинетический тип кровообращения, более выраженная тревожная реакция САД, чем ДАД и как следствие – систолическая гипертония белого халата [23-26].

С внедрением в клиническую и исследовательскую практику неинвазивной оценки центрального АД методом анализа ПВ изучение механизмов ИСАГ приобрело новый оборот.

Около 10 лет назад появилось описание систолической АГ (САГ) у нескольких людей < 35 лет, у которых отмечалось повышение САД при нормальном уровне ДАД и “нормальном” САД в аорте [27]. Этот феномен получил термин “ложная ИСАГ у молодых”. Несколько позже было высказано предположение, что в основе ее развития лежит принципиально отличный от ИСАГ у пожилых патофизиологический механизм, связанный с усиленной амплификацией ПВ вследствие высокой эластичности аорты и значительного градиента жесткости от центральных артерий к периферическим, но не с повышением ригидности аорты [28]. Феномен “ложной ИСАГ молодых” обычно отмечается у мужчин, некурящих, регулярно занимающихся физическими упражнениями [29].

Принципиальными методическими аспектами феномена “ложной ИСАГ у молодых” является корректность диагностики АГ и нормотонии на основании измерений АД в ПА и отсутствие нормативов для показателей центрального АД. Кроме того, неизвестно, трансформируется ли “ложная ИСАГ” в очевидную АГ и является ли она предвестником неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в более позднем возрасте.

Эффекты медикаментозного воздействия на центральное АД

Эффекты антигипертензивных препаратов в отношении центрального АД могут существенно отличаться от таковых в отношении периферичес-

кого АД, в т.ч. АД в ПА. В основе этих различий лежит разное влияние препаратов на основные факторы, определяющие уровень центрального АД — жесткость артерий и отраженная волна. Эффекты антигипертензивных препаратов на центральное АД могут быть не связаны с их эффектом в отношении эластических свойств аорты. Степень изменения калибра сосудов, а также точка приложения эффекта в сосудистом русле: эластические артерии, артерии мышечного типа, артериолы, пре-артериолы, вены, значительно отличаются среди антигипертензивных препаратов, и эти отличия могут приводить к различиям эффектов в отношении центрального АД за счет преимущественного влияния на отраженную волну. Например, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II улучшают структурно-функциональное состояние МЦР, расширяют мелкие и средние артерии (ПА и МА), снижают их жесткость за счет уменьшения гипертрофии мышечного слоя стенки [30-33].

В исследовании ASCOT-CAFÉ режимы терапии, основанные на амлодипине/периндоприле и ателнололе/тиазиде привели к существенным различиям центрального АД [1]. Менее выраженный эффект ателнолола в отношении центрального АД по сравнению с ИАПФ, АК и тиазидными диуретиками был обнаружен и в других исследованиях [31-33]. В основе этих отличий лежит менее выраженный эффект β -адреноблокатора в отношении отраженной волны за счет того, что эти препараты уступают остальным в плане устранения повышенного периферического сопротивления и обратного развития ремоделирования сосудистого русла.

В настоящее время в клинической практике отсутствуют препараты, обладающие селективным действием на жесткость артерий. В ASCOT-CAFÉ различия в эффектах режимов терапии в отношении центрального АД не сопровождалось существенным разбросом показателей жесткости аорты — СРПВ на участке от СА до бедренной артерии [1]. Жесткость аорты может быть частично обратимой, и медикаментозное лечение (например, прием статинов) в течение относительно короткого времени может влиять на эластические структуры и снижать центральное АД [34,35].

Однако новые результаты ASCOT-CAFÉ-LLA (Lipid Lowering ARM) показали, что назначение аторвастатина не оказало существенного эффекта на центральное АД, ИП, амплификацию ПВ и другие характеристики центральной ПВ [36].

В исследовании CAFÉ-LLA участвовали 891 пациент из основного исследования ASCOT-LLA, которым выполняли аппланационную тонометрию ЛА. Через 6 мес. аторвастатин по сравнению

с плацебо существенно снизил холестерин липопротеинов низкой плотности, и это снижение поддерживалось до конца периода наблюдения, который для этих пациентов составил 3,5 года. Однако между пациентами, получающими плацебо или аторвастатин, не было обнаружено различий по уровню АД в ПА и аорте, показателям амплификации и другим параметрам. Поскольку пациенты получали антигипертензивную терапию в соответствии с факторным дизайном исследования, CAFÉ-LLA не могло прямо оценить эффекты статина на величину АД в ПА и аорте, однако пациенты из группы аторвастатина реже нуждались в дополнительной антигипертензивной терапии, что косвенно свидетельствует о незначительном АД-снижающем эффекте аторвастатина. В качестве возможных объяснений отсутствию преимуществ аторвастатина в отношении центрального АД обсуждается возможное, слишком выраженное повреждение сосудов, а также недостаточная статистическая сила исследования для выявления этих преимуществ.

Таким образом, продолжение исследований в области терапевтического значения центрального АД, по-прежнему, актуально.

Перспективы оценки центрального АД в исследовательской и клинической практике

Накапливаются данные о прогностическом значении центрального АД и его более тесной взаимосвязи с суррогатными (промежуточными) маркерами сердечно-сосудистого риска, которые являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений. Получена информация, что при сопоставимых эффектах на показатели АД в ПА, антигипертензивные препараты различаются по способности влиять на центральное АД.

В то же время очевидна необходимость получения дополнительной информации в разных популяциях о том, действительно ли оценка центрального АД обладает существенными преимуществами над традиционным измерением АД в ПА.

Оценка центральной ПВ в обследовании пациента преследует разные цели: научные, образовательные и практические. Такие определения, как “центральное АД”, “периферическое АД”, “артериальная ригидность”, “отраженная волна”, “амплификация САД и ПАД” должны быть понятными для клиницистов и исследователей.

Измерение АД в ПА остается основным диагностическим и референсным методом, однако изучение возможностей оценки клинического значения центрального АД открывает дополнительные исследовательские и клинические перспективы в области АГ.

Литература

1. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
3. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
4. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Consensus Document Central Blood Pressure Measurements and Antihypertensive Therapy: A Consensus Document Hypertension 2007; 50: 154-60; originally published online Jun 11, 2007
5. Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992; 102: 1193-8.
6. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Ленинград 1974.
7. Рогоза А.Н. Механические свойства малых артерий мышечного типа. Диссерт канд биол наук. Москва 1982.
8. Хаяутин В.М., Рогоза А.Н. Регуляция кровеносных сосудов, порождаемая приложенными к ним механическими силами. Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения. Ленинград "Наука" 1986; 37-64.
9. Цедерс Э.Э., Слуцкий Л.И., Пурина Б.А. Связь между механическими характеристиками брюшной аорты человека и её биохимическим составом. Механика полимеров. Москва 1975; 2: 320-5.
10. Шендеров С. М., Рогоза А. Н. Миогенный тонус и механика кровеносных сосудов. Физиология человека и животных. М.: ВИНТИ 1979; 23: 3-45.
11. Fischer GM, Llauro JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res* 1966; 19: 394-9.
12. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-5.
13. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
14. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001; 38: 1461-6.
15. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38: 932-7.
16. Weber T, Auer J, O'Rourke M, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184-9.
17. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, et al. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2000; 36: 489-94.
18. 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.
19. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, et al. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999; 100: 1387-93.
20. Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, et al. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 414-8.
21. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension* 2006; 47: 785-90.
22. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329: 1912-7.
23. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, et al. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr* 2002; 140(6): 643-5.
24. Sorof JM, Urbina EM, Cunningham RJ, et al.; Ziac Pediatric Hypertension Study Group Screening for eligibility in the study of antihypertensive medication in children: experience from the Ziac Pediatric Hypertension Study. *Am J Hypertens* 2001; 14(8): 783-7.
25. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111: 697-716.
26. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment: A Scientific Statement From the Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 52: 433-51.
27. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med* 2000; 5: 141-5.
28. Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension: fit young men with elastic arteries. *Am J Hypertens* 2003; 16: 229-32.
29. Hulslen HT, Nijdam ME, Bos WJ, et al. Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J Hypertens* 2006; 24: 1027-32.
30. Safar ME, Laurent SL, Bouthier JD, et al. Effect of converting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans. *J Hypertens Suppl* 1986; 4: S285-9.
31. Chen CH, Ting CT, Lin SJ, et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 1034-41.
32. Pannier BM, Guerin AP, Marchais SJ, London GM. Different aortic reflection wave responses following long-term angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-blocker in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 1074-7.
33. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-23.
34. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *JACC* 2002; 39: 1020-5.
35. Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, et al. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 22-7.
36. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, et al; for the CAFE and ASCOT Investigators. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation – Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) study. *Circulation* 2009; 119: 53-61.

Поступила 22/04-2009

Характеристика эластических свойств сонных артерий у молодых мужчин с артериальной гипертонией

В.Р. Юртаева², Ю.В. Котовская^{1*}, Е.Е. Тюлькина², Ж.Д. Кобалава¹

¹Российский университет дружбы народов; ²Городская клиническая больница № 64. Москва, Россия

Carotid artery elasticity in young men with arterial hypertension

V.R. Yurtaeva², Yu.V. Kotovskaya^{1*}, E.E. Tyulkina², Zh.D. Kobalava¹

¹Russian People's Friendship University; ²City Clinical Hospital No. 64. Moscow, Russia

Цель. Сравнить показатели ригидности стенки общей сонной артерии (ОСА) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) у молодых мужчины с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Обследованы молодые мужчины 18-25 лет (средний возраст 22): 25 с нормальным уровнем артериального давления (АД) по данным клинического измерения и суточного мониторинга АД (СМАД), 11 — с АГ белого халата (ГБХ) и 23 — с АГ. Анализировали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА в В-режиме, максимальный систолический и минимальный диастолический диаметры в М-режиме, рассчитывали коэффициенты эластичности, растяжимости, эластический модуль Петерсона, модуль Юнга, показатель деформации потока.

Результаты. У пациентов с АГ отмечено увеличение толщины КИМ, повышение показателей жесткости сосудистой стенки ОСА в сравнении с молодыми мужчинами с нормальным уровнем АД или ГБХ.

Заключение. У молодых мужчин с АГ, установленная на основании клинического измерения и СМАД, ассоциируется с признаками ремоделирования и снижения эластичности СА.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сонная артерия, артериальная ригидность.

Aim. To compare the wall rigidity of common carotid artery (CCA), assessed by ultrasound (US), in young men with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included young men aged 18-25 years (mean age 22 years): 25 with normal blood pressure (BP) during office visits and 24-hour BP monitoring (BPM), 11 with white coat AH (WCAH), and 23 with AH. Intima-media thickness (IMT) was examined by B-mode US, maximal systolic and minimal diastolic diameters — by M-mode US. Elasticity and dispensability coefficients, Peterson's elasticity module, Young module, and flow deformation index were calculated.

Results. In AH patients, IMT levels and CCA wall rigidity were higher than in young men with normal BP or WCAH.

Conclusion. In young men aged 18-25 years, AH, confirmed by office measurement and 24-hour BPM, was associated with carotid artery remodelling and reduced elasticity.

Key words: Arterial hypertension, carotid artery, arterial rigidity.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА) позволяет “заглянуть” в процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы и атеросклероза. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) СА тесно коррелирует с риском развития инфаркта миокарда и инсульта; эта взаимосвязь носит непрерывный характер. Значения показателя толщины КИМ >0,9 мм приняты в качестве критерия поражения артерий как органа-мишени артериальной гипертонии (АГ) [1-3].

В последние годы во взгляде на патогенез и механизмы закрепления АГ важное место отводится повышению ригидности аорты и крупных артерий. Современное УЗИ позволяет оценить показатели эластичности СА [4].

Повышение артериальной ригидности может предшествовать и способствовать развитию АГ и, наоборот, повышенный уровень артериального давления (АД), влияя на сосудистую стенку, может приводить к повышению артериальной ригидности [4].

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: kotovskaya@bk.ru

[*Юртаева В.Р. — врач функциональной диагностики, ¹Котовская Ю.В. (*контактное лицо) — профессор кафедры, ²Тюлькина Е.Е. — главный врач, ¹Кобалава Ж.Д. — заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней].

Важность диагностики АГ в молодом возрасте очевидна, поскольку истоки АГ зачастую лежат именно в этом периоде, когда формируются факторы риска (ФР) серьезных осложнений АГ и начинаются процессы ремоделирования. Однако у молодых людей трудно ожидать столь же выраженных изменений со стороны органов-мишеней как в популяции пациентов среднего и пожилого возрастов. Следовательно, необходим поиск критериев, которые помогли бы выявить самые ранние признаки поражения органов-мишеней у молодых пациентов.

Целью настоящего исследования была комплексная ультразвуковая оценка состояния стенки общей СА (ОСА) у мужчин молодого возраста с АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 59 молодых мужчин в возрасте 18-25 лет с анамнезом повышенного АД при случайных измерениях. АГ диагностировалась на основании повторных измерений клинического АД в соответствии с рекомендациями по АГ [5] и суточного мониторинга (СМ) АД. Не включали молодых людей, у которых анамнез или результаты проведенного обследования указывали на наличие вторичной АГ.

Нормотония была подтверждена у 25 человек (I группа), "гипертония белого халата" (ГБХ) выявлена у 11 (II группа), АГ — у 23 человек (III группа). Выделенные подгруппы на различались по возрасту и основным ФР (таблица 1).

Исследование брахиоцефальных артерий проводили на ультразвуковых сканерах экспертного класса — "Vivid 7" (GE Health care) датчиками линейного формата в частотном диапазоне от 5 до 10 МГц. Оценку состояния стенки ОСА в В-режиме. Структурная характеристика включала анализ эхогенности и степени дифференцировки на слои КИМ. За условный эталон при оценке эхогенности интимы принимали эхогенность окружающих сосуд тканей, меди — эхогенность просвета сосуда.

Толщину КИМ определяли как среднее из 5 измерений по задней относительно поверхности датчика стенке сосуда на 1,0-1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА.

Для уменьшения операторозависимой ошибки измерения плоскость сканирования ориентировали строго перпендикулярно к продольной оси сосуда. При наличии утолщения КИМ измерение выполняли в зоне максимального визуального утолщения.

Для расчета показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки ОСА, дополнительно анализировали максимальный систолический (Ds) и минимальный диастолический (Dd) диаметры сосуда при исследовании в М-режиме. Изображение в М-режиме получали при расположении сосуда на экране в В-режиме строго параллельно поверхности ультразвукового датчика. Для оценки соответствия диаметра сосуда определенной фазе сердечного цикла выполняли мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ).

Жесткость стенки ОСА определяли на основании анализа коэффициентов эластичности (СС), растяжимости (DC), эластического модуля Петерсона (Ер), модуля Юнга (Е) и показателя деформации потока (CS), рассчитанных по формулам, приведенным в таблице 2 [4].

Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами с помощью пакета программ Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$ или медианы (в зависимости от характера распределения), а также минимальных и максимальных значений показателей. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных пациентов брахиоцефальные артерии на шее были проходимы, без патологических изгибов. Утолщения КИМ $> 0,9$ мм и нарушения дифференцировки на слои отсутствовали.

При оценке толщины КИМ ОСА, Ds и Dd ее диаметров в М-режиме у пациентов I и II групп получены данные, представленные в таблице 3.

Достоверных различий по толщине КИМ выявлено не было, однако у пациентов с АГ показатель был отчетливо выше, чем у молодых людей с ГБХ и нормотоников. Полученные результаты согласуются с данными ряда исследователей, которые

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных мужчин 18-25 лет

Показатель	Нормотония (n=25)	ГБХ (n=11)	АГ (n=23)
Возраст, годы	22,0 $\pm$ 2,0	21,0 $\pm$ 1,9	22,0 $\pm$ 1,6
Курение, n (%)	6 (24,0)	3 (27,2)	6 (26,1)
Рост, см	179,8 $\pm$ 5,6	182,0 $\pm$ 7,5	177,2 $\pm$ 7,2
Масса тела, кг	89,8 $\pm$ 11,7	82,9 $\pm$ 14,5	82,1 $\pm$ 12,6
ИМТ, кг/м ²	27,7 $\pm$ 3,9	24,8 $\pm$ 3,4	26,2 $\pm$ 4,4
ОТ, см	96,4 $\pm$ 9,8	90,7 $\pm$ 10,2	90,0 $\pm$ 11,3
ОХС, ммоль/л	5,0 $\pm$ 1,3	5,2 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 1,0
ТГ ммоль/л	1,3 $\pm$ 0,8	1,2 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 1,0
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 1,8	1,4 $\pm$ 0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 $\pm$ 1,1	3,0 $\pm$ 1,0	2,9 $\pm$ 1,0
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,1 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 0,7	5,1 $\pm$ 0,7
Креатинин, мкмоль/л	107,7 $\pm$ 9,9	108,8 $\pm$ 9,1	108,5 $\pm$ 7,2
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	87,3 $\pm$ 9,8	85,2 $\pm$ 13,0	89,0 $\pm$ 6,4

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеидов низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Показатели определения жесткости ОСА			
Показатели	Обозначения	Формулы расчета	Единицы измерения
Коэффициент эластичности	CC	$CC = \frac{\pi x \Delta \cdot Dd}{2 \Delta P}$	мм • (мм рт.ст.) ⁻¹
Коэффициент растяжимости	DC	$DC = \frac{2 \Delta D}{Dd \cdot \Delta P}$;	(мм рт.ст.) ⁻¹
Эластический модуль Петерсона	Ер	$E_p = \frac{\Delta P \cdot Dd}{\Delta D}$;	мм рт.ст.
Модуль Юнга	Е	$E = \frac{\Delta P \cdot Dd}{\Delta D \times h}$	(мм рт.ст.) ⁻¹ • (мм) ⁻¹
Деформация просвета	CS	$CS = \frac{\Delta D}{Dd} \cdot 100$;	%

Примечание: Ds – максимальный диаметр в систолу, оцениваемый в М-режиме; Dd – минимальный диаметр в диастолу, оцениваемый в М-режиме; ΔD – разница максимального систолического и минимального диастолического диаметров; ΔP – величина пульсового АД; h – толщина стенки сосуда (с допущениями принимается как КИМ).

показали, что различия по толщине КИМ в зависимости от наличия АГ может наблюдаться уже в молодом возрасте.

Характеристики эластических свойств ОСА представлены в таблице 4.

CC, DC, а также CS были самыми низкими у пациентов с АГ. Пациенты этой группы характеризовались самыми высокими показателями модуля Юнга и модуля Петерсона. Полученные данные свидетельствуют об увеличении ригидности стенок ОСА у молодых людей с АГ в сравнении с группой нормотоников и группой пациентов с ГБХ, что свидетельствует о ранних изменениях органов-мишеней у пациентов с АГ даже молодого возраста [5,6]. Ригидность сосуда является производной от жесткости материала стенки (которую характеризует модуль Юнга) и такой структурной характеристикой сосуда, как относительная толщина стенки, причем вклад относительных изменений того и другого показателей в увеличение жесткости

сосуда одинаков. Существенное увеличение ригидности ассоциируются в первую очередь с увеличением жесткости материала стенки сосуда. Для сосудов эластического и мышечно-эластического типа основной детерминантой последней является соотношение вкладов в сопротивление деформации стенки эластина и имеющего более высокий модуль Юнга коллагена. Повышенная жесткость определяется избыточной продукцией и инволюцией коллагена, количеством и состоянием эластиновых компонентов, структурной организацией упомянутых белков в сосудистой стенке, что может изменяться на ранней стадии АГ [4].

Таким образом, анализ показателей эластичности стенок ОСА и толщины КИМ в группе лиц молодого возраста с АГ и группе нормотоников показал, что, хотя средние значения этих показателей не превышают пороговых, что следовало бы ожидать, учитывая обследованную популяцию пациентов, указывающих на значимое поражение

Таблица 3

Толщина КИМ, Ds и Dd ОСА у обследованных молодых мужчин 18-25 лет

Группы	Толщина КИМ, мм	Ds, мм	Dd, мм	ΔD, мм
Нормотония (n=25)	0,47±0,019	7,49±0,5	6,47±0,44	1,01±0,012
ГБХ (n=11)	0,45±0,021	7,22±0,6	6,25±0,56	1,01±0,017
АГ (n=23)	0,50±0,023	7,31±0,4	6,43±0,37	0,98±0,012

Примечание: Δ – изменение показателя.

Таблица 4

Показатели эластичности стенки ОСА у молодых мужчин 18-25 лет в зависимости от АГ

Группа	CC, мм • (мм рт.ст.) ⁻¹	DC (мм рт.ст.) ⁻¹	Ер мм рт.ст.	Е (мм рт.ст.) ⁻¹ • (мм) ⁻¹	CS %
Нормотония (n=25)	0,24±0,0017	7,57±0,34	315,7±27,4	2150,6±127,4	15,6±1,3
ГБХ (n=11)	0,21±0,002	7,14±0,41	335,2±29,9	2229,1±198,3	16,7±1,5
АГ (n=23)	0,17±0,0014	5,62±0,47	484,67±32,5	3222,9±202,4	14,3±1,3

сосудистой стенки, их значения выше в группе лиц молодого возраста с АГ по сравнению с нормотониками. Такое положение может свидетельствовать о

начальном нарушении эластических свойств и ремоделировании артерий уже на ранних стадиях развития заболевания.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 2
2. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
3. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. J Hypertens 2002; 20: 1307-14.
4. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588-605.
5. Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. Circulation 2007; 115(2): 221-7.
6. Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, et al. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. Am J Hypertens 2003; 16(7): 549-55.

Поступила 22/04-2009

Клиническое значение комплексного амбулаторного мониторингирования артериального давления и показателей ригидности у больных артериальной гипертонией очень пожилого возраста

М.А. Маркова, Е.Е. Тюлькина, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов на базе ГКБ № 64. Москва, Россия

Clinical value of complex ambulatory monitoring of blood pressure and arterial rigidity in elderly patients

M.A. Markova, E.E. Tyulkina, Yu.V. Kotovskaya, Zh.D. Kobalava

Russian People's Friendship University, City Clinical Hospital No. 64. Moscow, Russia

Цель. Изучить клинко-диагностическое значение показателя времени распространения пульсовой волны (РТТ) при суточном мониторинговании (СМ) артериального давления (АД), его связь с показателями эластических свойств крупных артерий и аорты: скоростью распространения пульсовой волны между сонной и бедренной артериями (СРПВсб) и сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ) у пациентов > 75 лет.

Материал и методы. В исследование были включены 52 больных (20 мужчин) > 75 лет (средний возраст $79,1 \pm 3,5$), с артериальной гипертонией (АГ), 15 пациентов имели в анамнезе сердечно-сосудистые осложнения (ССО): 11 перенесли инфаркт миокарда, 4 – инсульт, у 16 больных – клиника стенокардии II-III функциональных классов; 32 получали антигипертензивную терапию. Оценивали показатели СМАД и РТТ. Определяли величину скорректированного РТТ100-60, при систолическом АД (САД) 100 мм рт.ст. и частоту сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин. СРПВсб и СЛСИ исследовали с помощью скрининговой системы обследования сосудов VS 1000 VaSera, Fukuda Denshi, Япония.

Результаты. В общей группе наблюдения клиническое АД $147,5 \pm 6,9/76,5 \pm 5,1$ мм рт.ст.; АД₂₄ $139,6 \pm 6,7/70,7 \pm 4,6$ мм рт.ст., РТТ100-60 – $161,7 \pm 6,2$ мс, СРПВсб – $17,3 \pm 4,6$ м/с, СЛСИ – $10,6 \pm 3,1$. Достоверная обратная взаимосвязь отмечена между РТТ100-60 и уровнем САД₂₄ ($r = -0,36$, $p < 0,05$), ПАД₂₄ ($r = -0,43$, $p < 0,01$), СРПВсб ($r = -0,54$, $p < 0,01$) и СЛСИ ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Группы с и без ССО были равны по возрасту, для группы без ССО характерен более редкое применение антигипертензивной терапии, повышенные цифры клинического АД – $153,5 \pm 6,9/82,5 \pm 6,3$ и $136,5 \pm 3,4/71,1 \pm 3,9$ мм рт.ст.; АД₂₄ – $144,0 \pm 6,9/73,2 \pm 5,3$ и $132,6 \pm 4,2/69,3 \pm 3,8$ мм рт.ст., более низкие значения СРПВсб – $15,8 \pm 4$ и $18,7 \pm 4,4$ м/с, СЛСИ $9,7 \pm 2,4$ и $11,5 \pm 3,8$; высокие РТТ100-60 – $167 \pm 5,4$ и $156,2 \pm 6,9$ мс ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов > 75 лет с АГ РТТ100-60 при СМАД коррелирует с традиционными показателями жесткости артерий. Более низкие значения РТТ100-60 и высокие – СРПВ, отмечены в группе с анамнезом ССО.

Ключевые слова: артериальная гипертония, очень пожилые пациенты, скорость распространения пульсовой волны, время распространения пульсовой волны, показатель ригидности артерий, суточное мониторингирование артериального давления.

Aim. To study the clinical and diagnostic role of pulse wave time (PWT) in 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and its link to elasticity of larger arteries and aorta (carotid-femoral pulse wave velocity, PWVcf; cardio-ankle vascular index, CAVI) in patients aged over 75 years.

Material and methods. The study included 52 patients (20 men) aged over 75 years (mean age $79,1 \pm 3,5$ years) with arterial hypertension (AH). Fifteen participants had cardiovascular events (CVE) in anamnesis: myocardial infarction, MI (n=11) or stroke (n=4). Sixteen patients had Functional Class II-III angina (n=16), and 32 received antihypertensive therapy. 24-hour BMP and PWT parameters were measured. Corrected PWT100-60 was calculated for systolic BP (SBP) 100 mm Hg and heart rate (HR) 60 bpm. PWVcf and CAVI were assessed with a screening device VS 1000 VaSera, Fukuda Denshi, Japan.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: markova-maria@yandex.ru

[Маркова М.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Тюлькина Е.Е. – профессор кафедры, Котовская Ю.В. – профессор кафедры, Кобалава Ж.Д. – заведующая кафедрой].

Results. In all participants, clinical BP level was $147,5 \pm 6,9/76,5 \pm 5,1$ mm Hg; 24-hour BPM BP level - $139,6 \pm 6,7/70,7 \pm 4,6$ mm Hg; PWT100-60 - $161,7 \pm 6,2$ ms; PWVcf - $17,3 \pm 4,6$ m/s, and CAVI - $10,6 \pm 3,1$. A significant negative correlation between PWT100-60 and 24-hour BPM SBP ($r = -0,36$, $p < 0,05$), 24-hour BPM PBP ($r = -0,43$, $p < 0,01$), PWVcf ($r = -0,54$, $p < 0,01$) and CAVI ($r = -0,34$, $p < 0,05$) was observed. Patients with and without CVE were comparable by age. CVE-free participants were characterised by lower frequency of antihypertensive therapy, higher levels of clinical BP ($153,5 \pm 6,9/82,5 \pm 6,3$ vs. $136,5 \pm 3,4/71,1 \pm 3,9$ mm Hg), higher 24-hour BPM BP ($144,0 \pm 6,9/73,2 \pm 5,3$ vs. $132,6 \pm 4,2/69,3 \pm 3,8$ mm Hg), lower PWVcf ($15,8 \pm 4$ vs. $18,7 \pm 4,4$ m/s), lower CAVI ($9,7 \pm 2,4$ vs. $11,5 \pm 3,8$), and higher PWT100-60 ($167 \pm 5,4$ vs. $156,2 \pm 6,9$ ms; $p < 0,05$).

Conclusion. In AH patients aged over 75 years, PWT100-60 correlated with traditional indices of arterial rigidity. Lower PWT100-60 and higher PWV were observed among individuals with CVE in anamnesis.

Key words: Arterial hypertension, elderly patients, pulse wave velocity, pulse wave time, arterial rigidity, 24-hour blood pressure monitoring.

Крупные эластические артерии, в частности аорта, играют основную роль в формировании пульсовой волны (ПВ). С возрастом наблюдаются, уменьшение растяжимости сосудистой стенки, утрата буферных свойств аорты и как следствие – повышение систолического, пульсового артериального давления (САД и ПАД) и снижение диастолического (ДАД) с недостаточной перфузией коронарных артерий, что значительно увеличивает риск ишемических событий. Высокое САД ассоциируется с ростом риска возникновения инсульта (МИ). Классическим показателем оценки эластических свойств аорты является скорость распространения ПВ на участке между сонной и бедренной артериями (СРПВсб). Исследования последних лет показали, что СРПВ в аорте является сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) независимо от возраста, величины АД и наличия гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), хронической почечной недостаточности [1-4]. Учитывая зависимость СРПВ от САД, представляет интерес изучение показателя эластических свойств артерий, так называемого сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ), алгоритм расчета которого приводит к минимуму влияние САД и ДАД и сохраняет вклад СРПВ. Считают, что этот индекс более точно характеризует эластичность артерий [5-8,14].

Колебания САД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток изменяют СРПВ и определяют интерес к изучению этих показателей на протяжении суток. Относительная доступность суточного мониторирования АД (СМАД) в клинической практике позволила развить простой метод исследования эластических свойств аорты – амбулаторное мониторирование QKd-интервала. Оценка QKd-интервала, основанная на регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и аускультативном измерении АД была предложена в 1988г.

QKd-интервал (мс) – время от начала QRS (Q) на ЭКГ и коротковским (К) диастолическим (d) тоном. Это время можно разделить на два периода: период предизгнания и время движения ПВ от аортального клапана до микрофона, расположенного на плечевой артерии [9] (рисунок 1).

Для минимизирования влияния САД и ЧСС на QKd-интервал, используют QKd100-60 (мс) – скорректированный интервал при САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин. $QKd_{h} = QKd$, отнесенный к среднему росту популяции [6]. Важным фактором, влияющим на QKd-интервал, является возраст: с увеличением возраста уменьшаются эластические свойства артерий и QKd-интервал [9] (рисунок 2).

Частью QKd-интервала является показатель времени распространения ПВ (Pulse Transit Time, РТТ). Под РТТ понимают время, прошедшее

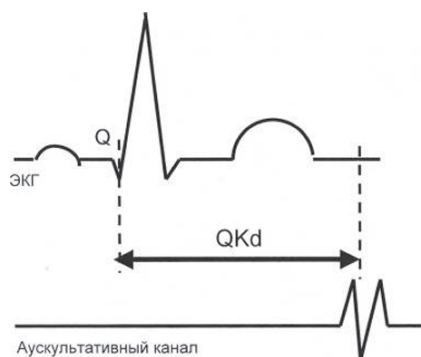


Рис. 1 Интервал QKd: принцип определения.

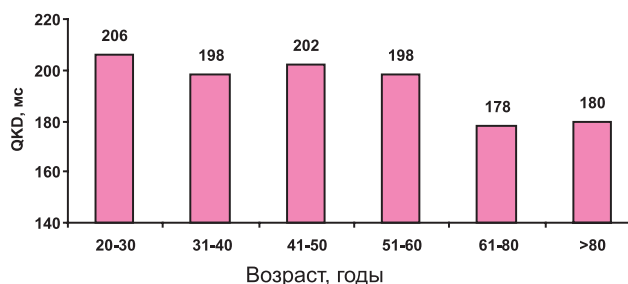


Рис. 2 QKd100-60 в популяции людей без АГ и ССО в зависимости от возраста [2].

Таблица 1

Исследование клинико-демографических характеристик, РТТ у больных АГ >75 лет (n=52)

Показатель	Значение
М/Ж, n (%)	20/32 (38/62)
Возраст, годы	79,1±3,5
Курение/в прошлом, n (%)	4 (7,6%)/28 (53,8%)
ИМТ, кг/м	27,2±4,1
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,0
ОХС, ммоль/л	5,3±0,8
ТГ, ммоль/л	1,4±0,4
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,2
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3±0,2
Креатинин, мкмоль/л	88,2±10,1
СКФ, мл/мин	64,3±5,4
АГТ, n (%)	32 (61,5)
Анамнез ИМ, n (%)	11 (21,4)
Стенокардия II-III ФК, n (%)	16 (30,7)
Анамнез МИ	4 (7,70)
АДкл., мм рт.ст.	147,5±6,9/76,5±5,1
АД ₂₄ , мм рт.ст.	139,6±6,7/70,7±4,6

Примечание: ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

с момента открытия клапана аорты и появления зубца R на ЭКГ до заметного начала роста давления в участке артерии (начало фронта ПВ), измеренного осциллометрическим способом [10-12] (рисунки 3, 4).

Цель исследования – изучить клинико-диагностическое значение показателя РТТ при СМАД и его взаимосвязи с показателями, отражающими эластические свойства крупных артерий и аорты: СРПВсб, СЛСИ у пациентов > 75 лет.

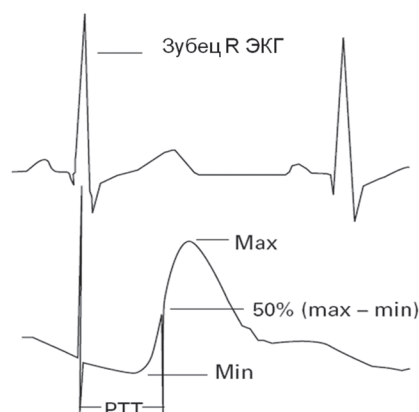


Рис. 3 РТТ – Pulse Transit Time (Время движения ПВ).

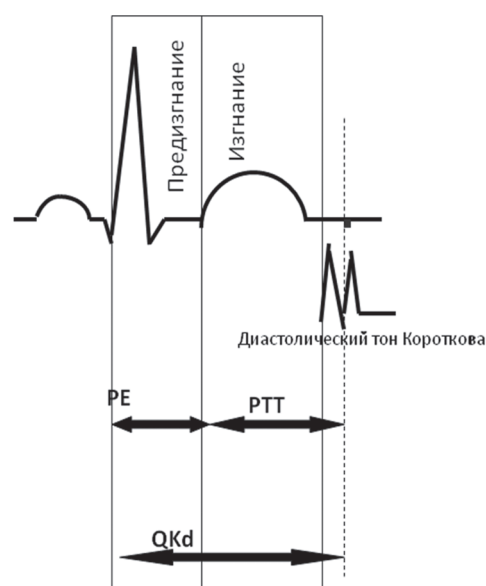


Рис. 4 Соотношение интервалов QKd и РТТ.

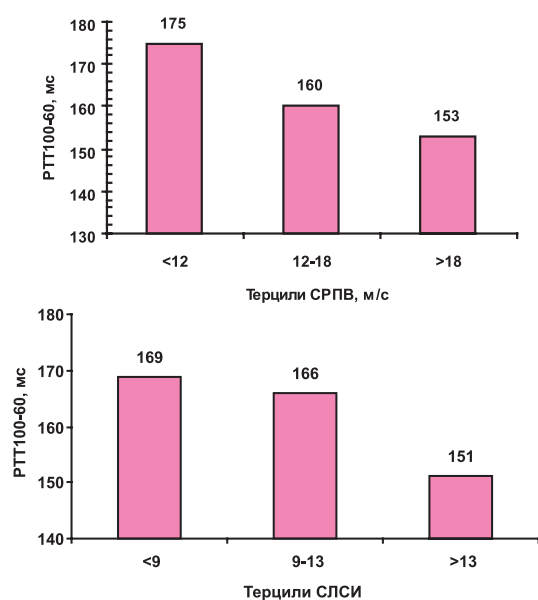


Рис. 5 Величина РТТ100-60 в зависимости от СРПВсб и СЛСИ (n=52).

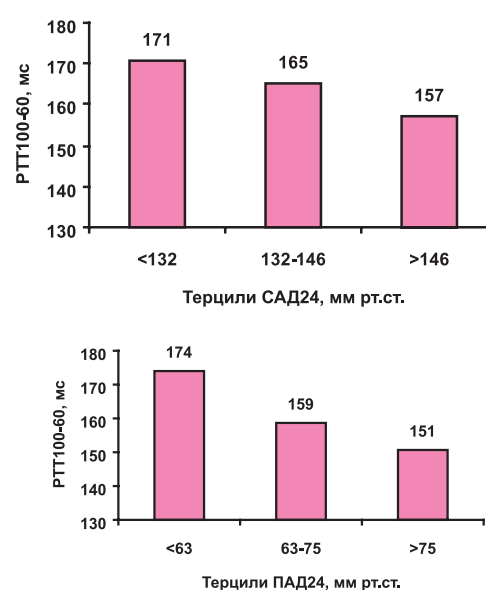


Рис. 6 Величина РТТ100-60 в зависимости от среднесуточного САД и ПАД (n=52).

Материал и методы

В исследование были включены 52 больных (20 мужчин) > 75 лет (средний возраст $79,1 \pm 3,5$), АГ II-III степеней (ст.); 15 пациентов имели в анамнезе сердечно-сосудистые осложнения (ССО): 11 из них перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 4 – МИ, у 16 диагностирована стенокардия II-III функциональных классов (ФК); 32 получали антигипертензивную терапию (АГТ), курили 4 пациента (7,6%). Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $27,2 \pm 4,1$ кг/м², общий холестерин (ОХС) $5,3 \pm 0,8$ ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $3,3 \pm 0,2$ ммоль/л (таблица 1). Оценивали показатели СМАД и РТТ с помощью прибора МнСДП-3, (ООО “Петр Телегин”, Нижний Новгород”).

Прибор оснащен возможностью регистрации ЭКГ, что позволяет определять РТТ с использованием R-согласования, как интервал от начала зубца R до начала ПВ ($\frac{1}{2}$ подъема ПВ) (рисунок 3). Учитывая зависимость РТТ от уровня САД и ЧСС, с использованием программы определялась величина скорректированного РТТ100-60, соответствующего САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин [12-13].

СРПВсб и СЛСИ исследовали с помощью скрининговой системы обследования сосудов VS 1000 VaSera, Fukuda Denshi, Япония. Манжеты накладывали на четыре конечности, устанавливали датчики ЭКГ и фонокардиограммы, а также датчики на область сонного треугольника и пульсации бедренной артерии. СЛСИ автоматически рассчитывался системой VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония).

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладной программы Statistica 6.0.

Результаты

В общей группе наблюдения: клиническое АД (АДкл.) $147,5 \pm 6,9/76,5 \pm 5,1$ мм рт.ст.; АД₂₄ $139,6 \pm 6,7/70,7 \pm 4,6$ мм рт.ст., РТТ100-60 – $161,7 \pm 6,2$ мс, СРПВсб – $17,3 \pm 4,6$ м/с, СЛСИ – $10,6 \pm 3,1$. Отмечалась достоверная обратная взаимосвязь между РТТ100-60 и среднесуточным САД и ПАД ($r = -0,36$, $p < 0,05$ и $r = -0,43$, $p < 0,01$) при СМАД; СРПВсб ($r = -0,54$, $p < 0,01$) и СЛСИ ($r = -0,34$, $p < 0,05$) (рисунки 5,6).

Группы с и без анамнеза ССО были равны по возрасту – $78,1 \pm 4,2$ и $81,0 \pm 5,5$; группа без ССО характеризовалась более редкими случаями АГТ – $28,6$ vs 100 ($p < 0,05$), повышенными цифрами АДкл. – $153,5 \pm 6,9/82,5 \pm 6,3$ vs $136,5 \pm 3,4/71,1 \pm 3,9$ мм рт.ст.; АД₂₄ – $144,0 \pm 6,9/73,2 \pm 5,3$ vs $132,6 \pm 4,2/69,3 \pm 3,8$ мм рт.ст., более низкими значениями СРПВсб – $15,8 \pm 4$ vs $18,7 \pm 4,4$ м/с, СЛСИ – $9,7 \pm 2,4$ vs $11,5 \pm 3,8$; высоким РТТ100-60 – $167 \pm 5,4$ и $156,2 \pm 6,9$ мс ($p < 0,05$) (таблица 2).

Обсуждение

Важнейшим патогенетическим механизмом АГ в пожилом возрасте рассматривают повышение жесткости аорты и крупных артерий. Изучение ригидности артерий находится в центре внимания современных исследований.

Таблица 2

Величина РТТ100-60 в зависимости от анамнеза ССО (n=52)

Показатель	Анамнез ССЗ n=24	Без анамнеза ССЗ n=28
М/Ж	9/15	11/17
Возраст, годы	$78,1 \pm 4,2$	$81,0 \pm 5,5$
ИМТ, кг/м ²	$27,1 \pm 5,2$	$27,6 \pm 3,3$
АГТ, n (%)	24 (100)	8 (28,6)*
АДкл., мм рт.ст.	$136,5 \pm 3,4/71,1 \pm 3,9$	$153,5 \pm 6,9^*/82,5 \pm 6,3$
АД ₂₄ , мм рт.ст.	$132,6 \pm 4,2/69,3 \pm 3,8$	$144,0 \pm 6,9^*/73,2 \pm 5,3$
СРПВсб, м/с	$18,7 \pm 4,4$	$15,8 \pm 4,6^*$
СЛСИ	$11,5 \pm 3,8$	$9,7 \pm 2,4^*$
РТТ100-60, мс	$156,2 \pm 6,9$	$167,2 \pm 5,4^*$

Примечания: * $p < 0,05$.

Уменьшение эластичности аорты – один из факторов увеличения заболеваемости и смертности как у пожилых пациентов, так и у людей в популяциях [1,15]. Определение наиболее распространенного маркера артериальной ригидности – СРПВ, вошло в рекомендации по АГ ЕОК/ЕОАГ 2007 как метод диагностики поражения органов-мишеней (ПОМ) [17].

За последнее десятилетие появилась возможность комплексного СМАД и эластичности артерий; очевиден интерес к оценке взаимосвязи колебаний АД и параметров артериальной ригидности. Клиническое и прогностическое значения полученной таким образом информации активно изучается, в т.ч. у больных очень пожилого возраста [16].

Исследования последних лет по изучению эластических свойств крупных артерий продемонстрировали, что уменьшение показателя эластичности артерий QKd при СМАД повышает риск развития ССО [1].

В пилотном исследовании у пожилых пациентов была продемонстрирована ассоциация уменьшения QKD-интервала (<187мс) с повышением риска развития ССО и сердечно-сосудистой смертности [4].

В настоящем исследовании под наблюдением находились пациенты > 75 лет с анамнезом и без анамнеза ССО; им оценивали ригидность магистральных сосудов с помощью показателя РТТ. Была показана согласованность показателя РТТ с традиционными характеристиками жесткости артерии – СРПВсб, СЛСИ, и возможность его использования для оценки эластических свойств артерий у пожилых. Установлена ассоциация снижения эластических свойств аорты в группе больных с анамнезом ССО без влияния АД.

Амбулаторное измерение РТТ – простой и автоматический метод оценки эластических свойств артерий при СМАД, который согласуется с традиционными характеристиками артериальной ригидности.

Литература

1. Safar ME, Laurent S, London GM: The arterial system in essential hypertension, in Safar ME, (ed), Clinical Research in Hypertension. Schattauer, Stuttgart – New York 1989; 115-32.
2. Darne B, Girerd X, Safar M, et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. Hypertension 1989; 13: 392-400.
3. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman M. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. Hypertension 1994; 23: 395-401.
4. Gosse P, Gasparoux P, Ansoborlo P, et al. Prognostic value of ambulatory measurement of the timing of Korotkoff sounds in elderly hypertensive: a pilot study. Am J Hypertens 1997; 10: 552-7.
5. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 1999; 33: 1111-7.
6. Meaume S, Rudnichi A, Lynch A, et al. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. J Hypertens 2001; 19: 871-7.
7. Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal failure. Circulation 1999; 99: 2434-9.
8. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness as an independent predictor of all-cause mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37: 1236-41.
9. Gosse P. Ambulatory monitoring of QKD to assess arterial distensibility. II International Congress of Nephrology in Internet: <http://www.uninet.edu/cin2001/conf/gosse/gosse.html>
10. Sutton-Tyrrel K, Mackey RH, Holubkov R, et al. Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly. Am J Hypertens 2001; 14(5): 463-8.
11. Kohden N. Pulse wave transit time: a new monitoring parameter. <http://www.nihonkohden.com/products/monitor/pwtt>
12. Gosse P, Bemurat L, Mas D, et al. Ambulatory measurement of the QKD interval normalized to heart rate and systolic blood pressure to assess arterial distensibility – value of QKD100-60. Blood Press Monit 2001; 6: 85-9.
13. Smith RP, Argod J, Pepin J-L, Levy PA. Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications. Thorax 1999; 54: 452-7.
14. Yambe T, Yoshizawa M., Saijo Y, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). Biomed Pharmacother 2004; 58(Suppl1): S95-8.
15. Van Popele N, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between atherosclerosis and arterial stiffness in an elderly population. 17th Scientific Meeting of International Society of Hypertension, Workgroup on Arterial Structure and Function, Amsterdam 1998.
16. Pinto E, Bulpitt C, Beckett N, et al. Rationale and methodology of monitoring ambulatory blood pressure and arterial compliance in the Hypertension in the Very Elderly Trial. Blood Press Monit 2006; 11: 3-8.
17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.

Поступила 01/04-2009

Возможности монотерапии сибутрамином при сочетании артериальной гипертензии и ожирения

С.В. Недогода*, И.Н. Барыкина, У.А. Брель, Т.А. Чаляби, Г.В. Мазина,
Е.В. Подольская, А.А. Ледеяева

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Sibutramine monotherapy in arterial hypertension combined with obesity

S.V. Nedogoda*, I.N. Barykina, U.A. Brel, T.A. Chalyabi, G.V. Mazina, E.V. Podolskaya,
A.A. Ledyeva

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Анализ возможности применения сибутрамина (Меридиа®) у пациентов с сочетанием ожирения и артериальной гипертензии (АГ). Основная задача наблюдения — оценка влияния сибутрамина на уровень артериального давления (АД), органопroteкцию и показатели качества жизни (КЖ) у пациентов с ожирением и АГ по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией (АГТ).

Материалы и методы. В открытое клиническое наблюдение были включены 50 пациентов. Они были рандомизированы “методом конвертов” на 2 группы: I группа принимала Меридиа® 10 мг/сут., II группа находилась на “традиционной” терапии на протяжении 12 нед. Возраст больных — 18–60 лет; индекс массы тела > 27 кг/м². АГТ в процессе лечения не изменялась. В наблюдение были включены пациенты с АГ I–III ст. и уровнем систолического АД (САД) 140–180 мм рт.ст., если на момент включения они не получали АГТ. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), лабораторное обследование, измеряли скорость распространения пульсовой волны (СПВ). У участников наблюдения оценивали изменение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, показатели субъективной оценки КЖ, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и эректильную функцию у мужчин.

Результаты. Анализ данных свидетельствует о том, что при приеме Меридиа® в большей степени, чем при «традиционной» терапии снижается как САД, так и ДАД на 6,1% и 9,1% против 4,2% и 1,2% соответственно ($p < 0,05$). При этом достоверного повышения ЧСС на фоне терапии Меридиа® не отмечалось. На фоне терапии Меридиа® снижалась кр и кф СПВ в сочетании с улучшением показателя поток-зависимой вазодилатации, что было достоверно по сравнению с “традиционной” терапией. Терапия Меридиа® достоверно лучше влияла на показатели КЖ, психо-эмоционального статуса и эректильную функцию у мужчин.

Заключение. Применение сибутрамина у пациентов с ожирением и АГ в большей степени улучшает показатели гемодинамики, углеводного и липидного обменов, антропометрические характеристики, оказывает органопroteкцию и повышает КЖ, чем традиционная АГТ. На фоне краткосрочной терапии Меридиа® у пациентов с ожирением и АГ происходит снижение систолического и диастолического АД и не отмечено достоверное повышение ЧСС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, сибутрамин.

Aim. To investigate the potential of sibutramine (Meridia®) therapy in patients with obesity and arterial hypertension (AH); to assess sibutramine effects on blood pressure (BP), organ protection and quality of life (QoL) in individuals with obesity and AH, in comparison to traditional antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. This open clinical study included 50 patients, randomised by envelope method into two groups. Group I received Meridia® (10 mg/d), and Group II received traditional AHT for 12 weeks. All participants were aged 18–60 years, with body mass index >27 kg/m². AHT was not modified during the study period. Inclusion criteria were Stage I–III AH, systolic BP (SBP) level 140–180 mm Hg, and no previous AHT. At baseline and in the end of the study, all participants underwent 24-hour BP monitoring (BPM), echocardiography (EchoCG), blood biochemistry, and pulse wave velocity (PWV) measurement, as well as 6-minute walk test, QoL assessment, and Hospital Anxiety and Depression Scale administration. In men, erectile function was also assessed.

Results. Compared to traditional AHT, Meridia® more effectively reduced SBP, diastolic BP, left ventricular myocardial mass and increased ejection fraction. No significant increase in HR was observed during Meridia® therapy.

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: nedogodasv@rambler.ru

[Недогода С.В. (*контактное лицо) — заведующий кафедрой терапии и семейной медицины ФУВ, Барыкина И.Н. — ассистент кафедры, Брель У.А. — ассистент кафедры, Чаляби Т.А. — ассистент кафедры, Мазина Г.В. — аспирант кафедры, Подольская Е.В. — аспирант кафедры, Ледеяева А.А. — аспирант кафедры].

Meridia® was also associated with significant PVW reduction and improvement in flow-dependent vasodilatation, QoL, psycho-emotional status and erectile function in males.

Conclusion. Sibutramine therapy in patients with obesity and AH improved hemodynamics, carbohydrate and lipid metabolism, QoL, anthropometry and organ protection parameters more effectively than traditional AHT. In patients with obesity and AH, short-term Meridia® therapy was associated with a reduction in systolic and diastolic BP, without any significant increase in HR.

Key words: Arterial hypertension, obesity, sibutramine.

Связь между ожирением и артериальной гипертензией (АГ) была убедительно доказана во многих исследованиях. Фремингемское исследование, которое охватывало > 1 млн. человек показало, что у лиц среднего возраста с избыточной массой тела (МТ) вероятность развития АГ на 50% выше, чем среди тех, кто не страдает ожирением. Повышение индекса МТ (ИМТ) сопровождалось достоверным увеличением систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), причем на каждые лишние 4,5 кг веса приходилось увеличение САД на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин.

Для коррекции массы тела используют сибутрамин (Меридиа®, ЭББОТТ, США), ингибирующий захват серотонина и норадреналина, который обеспечивает ускорение наступления чувства сытости и увеличивает расход энергии.

В исследовании STORM (Sibutramine in Obesity Reduction and Management) были убедительно продемонстрированы высокая эффективность препарата в быстром снижении веса — уменьшение окружности талии (ОТ) на 9,2 см и соотношение ОТ и бедер (ОБ) на 10%, улучшение показателей углеводного и липидного обменов: снижение уровня инсулина на 14,9%, С-пептида — на 15,4%, триглицеридов (ТГ) — на 14,7%, липопротеидов очень низкой плотности — на 13,5% и повышение липопротеидов высокой плотности на 21%, и поддержания в течение длительного времени достигнутого “более здорового” веса [1]. При этом Меридиа® обеспечила снижение веса на 5% у 93% пациентов и более чем на 10% — у 54% пациентов.

Однако в этом же исследовании было отмечено незначительное повышение АД, особенно у тех больных, у которых в процессе терапии сибутрамином не было достигнуто более чем 5% снижения веса, и увеличение числа сердечных сокращений (ЧСС). Повышение АД имело дозо-зависимый характер и стало причиной отмены сибутрамина у 6% пациентов (10 мг — 1%, 15 мг — 2%, 20 мг — 3%).

Повышение АД на фоне терапии сибутрамином может лимитировать возможности его широкого применения у пациентов с сочетанием АГ и ожирения. В настоящее время критерием для отмены сибутрамина у таких пациентов является увеличение ЧСС в покое >10 уд/мин или САД/ДАД >10 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах, а у больных с контролируемой ранее АГ — уве-

личение АД >145/90 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах.

В этой связи особый интерес представляет клинический опыт применения Меридиа® у пациентов с сочетанием ожирения и АГ.

Целью клинического опыта стал анализ возможности применения сибутрамина у пациентов с сочетанием ожирения и АГ.

Основной задачей наблюдения были сравнительная оценка влияния сибутрамина на уровень АД, органопroteкцию и показатели качества жизни (КЖ) у пациентов с ожирением и АГ по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией (АГТ).

Материал и методы

В открытое, клиническое наблюдение были включены 50 пациентов. Они были рандомизированы “методом конвертов” на 2 группы: I группа принимала Меридиа® 10 мг/сут., II группа находилась на “традиционной” АГТ, рекомендованной лечащим врачом на протяжении 12 нед. В обеих группах проводились немедикаментозные мероприятия по изменению питания и повышению физической активности (ФА) для снижения МТ. В наблюдение были включены пациенты в возрасте 18-60 лет и ИМТ > 27 кг/м². Если у пациентов имела место неконтролируемая АГ — АД > 145/90 мм рт.ст. на АГТ, то их не включали. Проводимая АГТ в процессе лечения не изменялась. В наблюдение могли быть включены пациенты с АГ I-III степенями (ст.) и уровнем САД 140-180 мм рт.ст., если на момент включения они не получали АГТ.

В наблюдение не включали пациентов, по крайней мере, с одним из ниже перечисленных признаков:

- Эндокринная АГ
- Серьезные нарушения функции почек (креатинин в 2 раза выше нормы)
- Серьезные нарушения функции печени (печеночные трансаминазы в 2 раза выше нормы)
- Сахарный диабет 1 типа и некомпенсированный сахарный диабет 2 типа
- Злокачественные новообразования
- Беременность и лактация
- Неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

По исходным демографическим и антропометрическим характеристикам сравниваемые группы пациентов не различались между собой (таблица 1).

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), лабораторное обследование.

Для СМАД использовали аппарат “SpaceLabs 90207” (США). В дневные часы (7:00–23:00) измере-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика
сравниваемых групп

Показатель	Меридиа®	Традиционная терапия
Число пациентов, n	25	25
Возраст, годы	46,8±10,2	43,2±4,4
Длительность АГ, годы	5,5±3,7	7,2±2,4
САД, мм рт.ст. (аускультативный метод)	154,5±22,6	154,2±16,9
ДАД, мм рт.ст. (аускультативный метод)	96,2±12,6	95,3±10,8
Мужчины/женщин, n	10/15	9/16
ИМТ, кг/м ²	34,5±3,4	34,8±3,3
Курят/не курят, n	8/17	9/16
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС, n	16	19
ГХС, n	18	17
МАУ, n	7	7
ГЛЖ, n	18	21
Получали монотерапию, n		
– β-АБ	3	6
– Д	1	3
– АК	12	6
– ИАПФ		14
– АРА II		1
Получали комбинированную терапию	6	9
ИАПФ+Д	3	1
ИАПФ+АК	1	2
АРА II + Д	1	1
ИАПФ + АРА II		

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГХС – гиперхолестеринемия, МАУ – микроальбуминурия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, β-АБ – β-адреноблокаторы, Д – диуретики, АК – антагонисты кальция, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, ЦД – центральное действие.

ния производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) – 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов; рассчитывался коэффициент Trough-to-peak (Т/Р). Для этого сравнивали 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough – остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak – пиковое действие).

Измерение каротидно-радиальной и каротидно-фemorальной (кр и кф) СПВ осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол наблюдения и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior).

ЭхоКГ выполняли на приборе ALOKA 2000 по стандартной методике.

Для определения количества жировых отложений использовался OMRON BF-306.

Согласно рекомендации Международной рабочей группы по изучению реактивности плечевой артерии (ПА), эндотелий-зависимую дилатацию (ЭЗВД) ПА в пробах с реактивной гиперемией (ПРГ) определяли с помощью ультразвукового исследования с высоким разреше-

Таблица 2

Динамика показателей СМАД
на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лечения	“Традиционная” тера- пия Исходно/после лечения
САД ₂₄ , мм рт.ст.*	150,9±13,9/141,7±9,3	153±10,0/146,6±10,1
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.*	96,9±10,6/88,1±9,1	92,0±8,7/90,9±8,6
ЧСС, уд/мин	77,1±5,2/80,4±5,3	76,1±5,1/75,9±4,9

Примечание: * – достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

Таблица 3

Динамика фракции выброса (ФВ)
и массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ)
на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лече- ния	“Традиционная” тера- пия Исходно/после лечения
ММЛЖ, г/м ²	195,4±68,7/184,7±68,2	194,2±55,9/189,3±47,1
ФВ, % *	54,1±5,2/59,2±6,6	56,3±5,8/59,1±6,1

Примечание: * – достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

Таблица 4

Динамика скорости распространения пульсовой
волны и ПЗВД на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лече- ния	“Традиционная” тера- пия Исходно/после лечения
СПВ кф, м/с*	11,2±1,5/10,4±1,7	10,9±2,8/10,3±2,4
СПВ кр, м/с*	10,2±1,6/9,7±1,7	10,3±2,3/9,9±1,7
ПЗВД, %*	5,2±3,3/6,3±3,5	5,4±3,2/5,7±3,3

Примечание: ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация; * – достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

нием на аппарате VIVID 3 с линейным датчиком 13,5 МГц. Критерием эндотелиальной дисфункции (ЭД) было расширение ПА < 7% или ее сужение. В норме ПА расширяется на 0,2–0,5 мм. По оценкам экспертов, средняя ошибка метода составила 0,04 мм, а максимальная, ошибка не превышала 0,1 мм.

У участников наблюдения оценивали изменение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6мх), показатели субъективной оценки КЖ (Миннесотский опросник качества жизни), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и эректильную функцию у мужчин (опросник МИЭФ).

При статистической обработке результатов использовали пакет статистических программ BMDP. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при значении $p < 0,05$. Для сравнения межгрупповой эффективности разных методов лечения использовали тест Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Таблица 5

Динамика биохимических показателей крови на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лечения	“Традиционная” терапия Исходно/ после лечения
ОХС, ммоль/л*	6,8±2,3/6,0±0,6	6,3±1,1/6,2±0,8
ТГ, ммоль/л*	2,9±1,0/1,8±0,4	2,2±0,9/2,1±0,8
Креатинин, ммоль/л	95,6±13,3/96,3±18,1	94,4±17,4/100,7±13,8
Мочевина, ммоль/л	5,6±1,9/5,3±1,1	8,1±1,7/6,2±1,3
Глюкоза натощак, ммоль/л*	6,7±1,1/5,4±0,9	6,6±0,9/6,4±0,7
Калий, ммоль/л	4,6±0,6/4,7±0,5	4,9±0,7/4,5±0,4

Примечание: * — достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в наблюдение представлены в таблице 1.

Результаты наблюдения представлены в таблицах 2-7. Анализ данных свидетельствует о том, что при приеме Меридиа® в большей степени, чем при «традиционной» терапии снижается как САД, так и ДАД на 6,1% и 9,1% против 4,2 % и 1,2% соответственно ($p<0.05$). При этом достоверного повышения ЧСС на фоне терапии Меридиа® не отмечалось.

Меридиа® снижала массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и повышала фракцию выброса (ФВ) на 5,5% и 9,4% соответственно vs 2,5% и 5,1% соответственно ($p<0,05$).

На фоне терапии сибутрамином снижалась кф и кр СПВ на 7,1% и 4,9% соответственно, в сочетании с улучшением показателя поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) на 21,1% ($p<0,05$). В группе “традиционной” АГТ изменение этих показателей было меньшим и составило 5,0%, 3,9% и 5,6% соответственно.

Меридиа® в большей степени, чем “традиционная” терапия снижала уровень общего холестерина (ОХС), ТГ, глюкозы натощак на 11,8%, 37,9%, 19,4% соответственно ($p<0,05$) vs 1,6%, 4,6% и 3%. Причем достоверных изменений этих показателей в группе “традиционной” АГТ по сравнению с исходным уровнем не было.

Сибутрамин значительно лучше, чем “традиционная” терапия влияла на антропометрические показатели. Она снижала ИМТ, ОТ/ОБ и процент жировых отложений на 12,7%, 8,1% и 20,9% соответственно vs 2,5%, 1,1% и 1,6% ($p<0,05$).

Меридиа® в большей степени, чем “традиционная” АГТ улучшала практически все показатели КЖ, увеличивала дистанцию, проходимой пациентом при Т6мх. Она также оказывала более выраженное нормализующее влияние на психо-эмоциональный статус пациентов и эректильную

Таблица 6

Динамика ИМТ (кг/м²), ОТ/ОБ и процента жировых отложений на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/ после лечения	“Традиционная” терапия Исходно/после лечения
ИМТ (кг/м ²)*	34,6±3, 9/30,2±2,1	32,1±3,2/31,3±3,1
ОТ/ОБ*	0,99±0,06/0,91±0,05	0,95±0,07/0,96±0,08
% жировых отложений*	54,6±6,9/43,2±5,8	50,2±6, 1/49,4±5,9

Примечание: * — достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

Таблица 7

Динамика показателей КЖ, эректильной функции, показателей тревожности и депрессии на различных вариантах лечения

Показатель	Меридиа® Исходно/после лечения	“Традиционная” терапия Исходно/после лечения
Миннесотский опросник КЖ, баллы*	46,9±12,2/34,1±11,3	44,1±12,6/41,4±12,1
Физическое функционирование, баллы*	39,1±12,7/32,8±11,1	42,5±12,9/39,1±12,1
Социальное функционирование, баллы	48,1±14,2/41,3±13,1	45,7±13,6/43,4±13,4
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы*	28,9±11,5/21,3±11,1	30,1±11,7/28,2±11,3
Здоровье в целом, баллы*	26,8±9,3/ 15,4±8,9	27,7±9,1/25,4±8,8
Жизненная энергия, баллы	31,7±14,6/24,7±11,5	30,1±11,3/28,5±10,9
МИЭФ, баллы*	16,1±5,2/22,4±7,2	18,6±6,1/18,4±5,9
Подшкала тревоги HADS*	17,8±4,6/11,2±3,9	18,1±4,7/17,3±4,6
Подшкала депрессии HADS*	19,6±5,2/11,3±3,1	18,2±5,1/18,1±5,1
КЖ по визуально-аналоговой шкале	6,9±2,3/7,1±2,4	6,3±2,1/6,4±2,2
Дистанция при Т6мх, м*	376±22/402±24	368±24/382±27

Примечание: * — достоверность различий между группами по тесту Даннетта.

функцию у мужчин, улучшая ее на 39,1% vs ее ухудшения на “традиционной” терапии на 1,1%.

Необходимо отметить, что при терапии Меридиа® не было отмечено повышения АД ни у одного из участников наблюдения. В одном случае увеличивалась ЧСС > 10 уд./мин, что потребовало

отмены препарата, т. к. тахикардия не уменьшалась при назначении препарата Тарка® и β-АБ (метопролол 100 мг/сут.).

Обсуждение

Полученные результаты еще раз показали, что Меридиа® у пациентов с ожирением и АГ не вызывает повышения АД. Полученные результаты в значительной мере совпадают с результатами исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) [2], которое впервые поставило своей целью оценить влияние медикаментозного снижения веса на жесткие конечные точки у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Опубликованные результаты 6-недельного вводного периода убедительно показали, что на терапии Меридиа® отмечается не только снижение веса, но АД.

Даже при краткосрочной терапии на фоне применения Меридиа® отмечается существенное

улучшение эластичности крупных сосудов и ПЗВД, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на эндотелиальную функцию, что также совпадает с ранее полученными данными [3,4]. Особенно важно, что терапия Меридиа® не только улучшает антропометрические показатели и уменьшает жировые отложения, но и нормализует показатели КЖ, психо-эмоционального состояния и эректильной функции у мужчин.

Выводы

Меридиа® у пациентов с ожирением и АГ в большей степени улучшает показатели гемодинамики, углеводного и липидного обменов, антропометрические характеристики, оказывает органопroteкцию и повышает КЖ, чем традиционная терапия.

На фоне краткосрочной терапии Меридиа® у пациентов с ожирением и АГ происходит снижение САД и ДАД и не отмечено достоверное повышение ЧСС.

Литература

1. Campbell I. The STORM report: implications for care The British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2001; 1(2): 118-21.
2. James WPT. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. Eur Heart J Suppl 2005; 7(Suppl L): L44-8.
3. Shechter M, Beigel R, Freimark D, et al. Short-term sibutramine therapy is associated with weight loss and improved endothelial function in obese patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2006; 97: 1650-3.
4. Zannad F, Gille B, Grentzinger A, et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. Am Heart J 2002; 144(3): 508-15.

Поступила 10/04-2009

Эффекты флувастатина и валсартана и их комбинации на состояние эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Т.Ш. Мирилашвили^{1, 2*}, С.В. Виллевальде¹, Ю.В. Котовская¹, Ж.Д. Кобалава¹

¹Российский университет дружбы народов; ²ГКБ № 64. Москва, Россия

Effects of fluvastatin, valsartan, and their combination on endothelial function in patients with arterial hypertension and dyslipidemia

T.Sh. Mirilashvili^{1, 2*}, S.V. Vilevalde¹, Yu.V. Kotovskaya¹, Zh.D. Kobalava¹

¹Russian People's Friendship University; ²City Clinical Hospital No. 64. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффекты антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА II) валсартана и статина (флувастатина XL) в монотерапии и комбинации у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и дислипидемией (ДЛП) в отношении эндотелиальной функции (ЭФ).

Материал и методы. 30 пациентов с неосложненной, ранее не леченной, эссенциальной АГ I-II ст. и ДЛП IIa и IIb типов были рандомизированы для 8-недельной монотерапии валсартаном или флувастатином XL с последующим добавлением второго компонента — флувастатина XL или валсартана, соответственно.

Результаты. На фоне монотерапии валсартаном отмечено снижение прироста линейной скорости кровотока (ЛСК) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) — $177,7 \pm 5,8$ vs $170,0 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$); эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии (ЭЗВД ПА) в пробе с РГ увеличилась на 14% ($p > 0,05$). На фоне монотерапии флувастатином XL 80 мг/сут. в течение 8 нед. произошло незначительное (на 2%), но достоверное снижение систолического артериального давления (САД) при отсутствии динамики диастолического АД, улучшение ЭФ по степени прироста ЭЗВД ПА при отсутствии изменений прироста ЛСК в пробе с РГ. Продолжение комбинированной терапии приводило к дальнейшему улучшению ЭФ.

Заключение. Комбинированная терапия флувастатином XL и валсартаном у больных с ранее нелеченной АГ I и II ст. с ДЛП IIa и IIb типов более эффективна в плане улучшения сосудодвигательной ЭФ в сравнении с монотерапией валсартаном и флувастатином XL.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, эндотелиальная функция, валсартан, флувастатин XL.

Aim. To study the effects of an angiotensin II receptor antagonist (ARA II) valsartan, a statin (fluvastatin XL), and their combination on endothelial function (EF) in patients with arterial hypertension (AH) and dyslipidemia (DLP).

Material and methods. In total, 30 patients with untreated, non-complicated Stage I-II AH and DLP IIA or IIB were randomised for 8-week monotherapy with valsartan or fluvastatin XL, with the subsequent addition of the second component, fluvastatin XL or valsartan, respectively.

Results. Valsartan monotherapy was associated with a reduced increase in linear blood flow velocity (LFV) during the reactive hyperemia test (RHT) — $177,7 \pm 5,8$ vs. $170,0 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$). At the same time, brachial artery endothelium-dependent vasodilatation (BA EDVD) increased by 14% ($p > 0,05$). Eight-week monotherapy with fluvastatin XL (80 mg/d) was linked to moderate but statistically significant reduction (-2%) in systolic blood pressure (SBP), with no effect on diastolic BP level. In RHT, LFV increase did not change, but EF improved, as manifested in BA EDVD increase. Prolonged combined therapy resulted in further EF improvement.

Conclusion. Combined fluvastatin XL and valsartan therapy in patients with untreated Stage I-II AH and DLP IIA or IIB improved EF more effectively than valsartan or fluvastatin XL monotherapy.

Key words: Arterial hypertension, dyslipidemia, endothelial function, valsartan, fluvastatin XL.

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: 8 (926) 214-02-33

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[^{1,2}Мирилашвили Т.Ш. (*контактное лицо) — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ²заведующий терапевтическим отделением, Виллевальде С.В. — доцент кафедры, Котовская Ю.В. — профессор кафедры, Кобалава Ж.Д. — заведующая кафедрой].

Изучение состояния эндотелия в последние годы стало одной из ключевых проблем исследований в области артериальной гипертензии (АГ). Эндотелиальная дисфункция (ЭД) обсуждается в качестве этиологического фактора повышения артериального давления (АД) и выступает как одно из звеньев патогенеза. Эндотелию отводится существенная роль не только в поддержании и прогрессировании АГ, но и в развитии поражения органов-мишеней (ПОМ) [1]. Наличие ЭД по результатам оценки степени вазодилатации при пробе с реактивной гиперемией (ПРГ) обладает прогностическим значением у больных АГ в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В связи с этим улучшение эндотелиальной функции (ЭФ) рассматривается как валидированный суррогатный показатель эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) [2,3].

На ранних стадиях АГ остается актуальным поиск оптимальных препаратов, которые могли бы прервать патологические процессы, ответственные за прогрессирование ПОМ, и тем самым отдалить развитие осложнений АГ. Имеются данные о способности антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) улучшать ЭФ на фоне терапии [4]. Основным механизмом действия на систему оксида азота (NO) сартанов у больных АГ является, по-видимому, блокада ангиотензиновых (АТ₁)-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. Улучшать ЭФ могут статины, в т.ч. по механизмам, не зависимым от снижения липидов. Эти “эндотелий-протективные” эффекты могут быть обусловлены противовоспалительными свойствами [5]. Актуально изучение возможностей комбинированной терапии АРА II и статинами у пациентов с АГ, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов с неосложненной, ранее не леченной, эссенциальной АГ I-II степени (ст.) с дислипидемией (ДЛП) Ia и Ib типов по Фредриксону с длительностью заболевания $3,2 \pm 0,4$ года, индексом массы тела (ИМТ) $= 27,0 \pm 0,6$ кг/м². Ст. АГ, наличие ДЛП и риск развития ССО определялись в соответствии с рекомендациями по АГ ВНОК 2008г [6]. В исследовании не участвовали больные с симптоматической АГ, сахарным диабетом или ассоциированными клиническими состояниями по определению, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения.

Исследование линейной скорости кровотока (ЛСК) и эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА) проводили в ПРГ, а эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) — в пробе с нитроглицерином с использованием ультразвука высокого разрешения с применением 10,0 МГц линейного датчика на аппарате VIVID 7 (GE, США).

Изменения диаметра ПА на 60-й сек. после ПРГ, а также через 3 и 5 мин после приема нитроглицерина

оценивали в процентах к исходному значению как величины ЭЗВД и ЭНЗВД, соответственно. При ЭЗВД ПА $< 10\%$ или вазоконстрикции диагностировали ЭД. Прирост ЛСК оценивали в процентах сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение 15 сек. по формуле: $\% \text{ прироста ЛСК} = ((\text{ЛСК в ПРГ} - \text{ЛСК в ПА исходно}) / \text{ЛСК в ПА исходно}) \times 100\%$.

После получения информированного согласия больные были рандомизированы в группы монотерапии флувастатином медленного высвобождения (Лескол XL) ($n=15$) и валсартаном (Диован) ($n=15$). Доза флувастатина в течение всего исследования составляла 80 мг/сут. Стартовая доза валсартана — 80 мг/сут., через 2 недели (нед.) независимо от уровня АД доза валсартана была увеличена до 160 мг/сут. После периода монотерапии 8 нед. все больные в течение 8 нед. получали комбинированную терапию флувастатином XL 80 мг/сут. и валсартаном 160 мг/сут. Общая длительность лечения составила 16 нед. Визиты осуществлялись на 8, 16-й нед. лечения. Пациенты в подгруппах лечения были сопоставимы по антропометрическим, клиническим, гемодинамическим и лабораторным параметрам (таблица 1).

Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica версии 6,0 для Windows. Данные приведены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения. При сравнении средних значений использовали двусторонний t-критерий Стьюдента. Достоверность различий в частотном распределении оценивалась по критерию Фишера. Корреляционный анализ проводили по Спирману. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовали многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по критерию Вилкоксона. При $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными.

Результаты

На фоне монотерапии валсартаном 80-160 мг/сут. в течение 8 нед. отмечалось снижение систолического АД (САД) со $154,5 \pm 3,8/96,9 \pm 1,8$ до $140,5 \pm 3,1/86,9 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). При этом нормализация АД ($< 140/< 90$ мм рт.ст.) достигнута у 7 больных (47%). На фоне терапии наблюдалось снижение прироста ЛСК в ПРГ — $177,7 \pm 5,8$ vs $170,0 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$), однако величина ЭЗВД ПА достоверно не изменилась; увеличение величины ЭЗВД ПА в ПРГ на 14% ($p > 0,05$).

Отдельно проанализированы больные в зависимости от достижения целевого АД на фоне монотерапии валсартаном. Вне зависимости от достижения целевого АД у больных отмечено уменьшение прироста ЛСК ПА в ПРГ.

На фоне монотерапии флувастатином XL 80 мг/сут. в течение 8 нед. выявлено незначительное (на 2%), но достоверное снижение САД со $148,2 \pm 2,2$ до $145,3 \pm 2,6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) при отсутствии динамики диастолического АД (ДАД) — исходно $93,3 \pm 2,2$, через 8 нед. — $92,2 \pm 2,6$ мм рт.ст. Терапия флувастатином XL сопровождалась снижением общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — на 19% и 26%, соответс-

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных
АГ в зависимости от исходной терапии
валсартаном или флувастатином XL

Показатель	Группа исходно валсартана (n=15)	Группа исходно флувастатина (n=15)
Возраст, годы	54,7±1,3	52,5±1,4
ИМТ, кг/м ²	27,0±0,6	26,5±0,6
Курение, n (%)	6 (40%)	5 (33%)
Клиническое САД, мм рт.ст.	154,5±1,0	148,2±1,7
Клиническое ДАД, мм рт.ст.	96,9±0,7	93,3±0,9
ОХС, ммоль/л	5,8±0,13	6,3±0,14
ЛНП, ммоль/л	3,8±0,13	4,3±0,13
ЭЗВД ПА, %	8,1±0,4	7,6±0,5

Примечание: – p>0,05.

Таблица 2

Динамика клинических и лабораторных
показателей у больных АГ I-II ст. на фоне
монотерапии флувастатином XL

Показатель	Исходно	Через 8 нед.
ОХС, ммоль/л	6,3±0,3	5,1±0,2***
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,1	1,4±0,1
ХС ЛНП, ммоль/л	4,3±0,3	3,1±0,2***
ЭЗВД ПА, %	7,6±0,4	12,1±0,5***
Прирост ЛСК, %	164,1±3,2	165,1±3,5

Примечания: * p<0,05; *** p<0,001.

твенно, при отсутствии динамики липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Наряду с улучшением липидного спектра монотерапия флувастатином XL сопровождалась улучшением ЭФ по степени прироста ЭЗВД ПА при отсутствии изменений ЭНЗВД и прироста ЛСК в ПРГ (таблица 2).

Отдельно проанализированы больные в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП на фоне монотерапии флувастатином XL. Пациенты с отсутствием достижения целевого ЛНП на фоне монотерапии флувастатином по сравнению

с больными, достигшими целевого ЛНП, отличались более высоким исходным уровнем ЛНП – 4,7±0,1 и 3,7±0,1 (p<0,05) и меньшей степенью ЭЗВД ПА в ПРГ – 6,4±0,5 и 9,1±0,4 (p<0,05). У всех пациентов на фоне монотерапии флувастатином XL наблюдалось снижение ОХС и ЛНП, улучшение функционального состояния эндотелия: увеличение ЭЗВД ПА в ПРГ. Различий в динамике рассмотренных показателей в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП не обнаружено. После периода монотерапии к 8 нед. пациенты не различались по показателям функционального состояния эндотелия за исключением степени ЭЗВД ПА в ПРГ, которая у пациентов с исходной терапией флувастатином XL была выше. Добавление флувастатина XL к валсартану сопровождалось наряду с дальнейшим снижением прироста ЛСК ПА улучшением ЭФ, что проявилось в увеличении ЭЗВД ПА в ПРГ (таблица 3).

Комбинированная терапия в группе исходной терапии флувастатином XL и дальше улучшала ЭФ: повышение ст. ЭЗВД. Различия в достигнутых уровнях ЭЗВД и ЛСК ПА в ПРГ к 16 нед. лечения отсутствовали.

Обсуждение

Данные экспериментальных исследований о влиянии АРА II на NO многочисленны. В аорте крыс со спонтанной АГ под влиянием лозартана увеличивается уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и полностью предотвращается влияние АТ II на образование супероксид аниона [7]. Лозартан регулирует увеличение нейрональной NO-синтазы в надпочечниках у крыс, восстанавливая таким образом синтез NO [8]. В ответ на уменьшение натрия и инфузию валсартана происходит увеличение АТ II, который стимулирует АТ₂-рецепторы, что запускает каскад брадикинина и NO [9]. Клинические исследования пациентов с эссенциальной АГ показали улучшение ЭФ резистивных артерий на фоне терапии АРА II за счет увеличения NO, повышения активности

Таблица 3

Динамика показателей функционального состояния эндотелия у больных АГ I-II ст. на фоне
комбинированной терапии валсартаном и флувастатином XL

Показатели	Исходно валсартан (n=15)		Исходно флувастатин XL (n=15)	
	Через 8 нед. монотерапии валсартаном	Добавлен флувастатин 16 нед.	Через 8 нед. монотерапии флувастатином	Добавлен валсартан 16 нед.
Диаметр исходный, мм	4,0±0,1	4,0±0,1	3,8±0,1	3,8±0,1
ЛСК исходная, м/с	0,90±0,02	0,87±0,02	0,82±0,03	0,86±0,04
ЭЗВД, %	8,9±0,5	12,1±0,3***	12,1±0,4^	13,0±0,6*
Прирост ЛСК, %	170,0±4,9	162,0±3,8**	165,1±5,2	154,3±3,1*
ЭНЗВД (5 мин), %	14,3±0,5	14,8±0,5	15,3±0,7	14,7±0,5

Примечания: * p<0,05; ** p<0,01 – различия между 8 и 16 нед. терапии в каждой подгруппе; ^ p<0,05 различия между подгруппами терапии на 8 нед., 16 нед.

NO-синтазы в плазме и эритроцитах и увеличения концентрации стабильных метаболитов NO, улучшения ЭЗВД ПА за счет усиления тонического выделения NO [10-12]. Назначение валсартана улучшало ЭФ, нормализовывало активность почечной ксантил-оксидоредуктазы, увеличивало продукцию брадикинин-опосредованного NO в почках у пациентов с АГ [13].

В настоящем исследовании на фоне монотерапии валсартаном 80-160 мг/сут. в течение 8 нед. у больных с нелеченной АГ I и II ст. наблюдалось снижение прироста ЛСК в ПРГ, увеличение величины ЭЗВД ПА на 14%, при этом достоверной динамики сосудодвигательной функции эндотелия не было. На фоне монотерапии валсартаном отсутствие улучшения ЭФ может быть обусловлено краткосрочностью лечения.

Следует подчеркнуть, что динамика ни одного из исследуемых показателей ЭД в процессе терапии валсартаном не зависела от антигипертензивного эффекта препарата. Дальнейший анализ подтвердил гипотезу о возможности улучшения состояния эндотелия у больных, не достигших целевого уровня АД. На фоне терапии валсартаном в течение 8 нед. у больных с отсутствием достижения целевого давления наблюдалось наряду с антигипертензивным эффектом, снижение прироста ЛСК ПА в ПРГ. Более того, отсутствовали различия между пациентами, которые были более выраженными у больных, не достигших целевого АД. Такие результаты имеют принципиальное значение, т. к. указывают на преимущественную роль негемодинамических эффектов АРА II в плане улучшения ЭФ.

Таким образом, монотерапия валсартаном 80-160 мг/сут. в течение 8 нед. наряду с антигипертензивным эффектом сопровождалась уменьшением прироста ЛСК ПА в ПРГ вне зависимости от достижения целевого уровня АД.

В последние годы у статинов обнаружено множество новых терапевтических свойств, которые не связаны с их гиполипидемическим действием, хотя в некоторых случаях один и тот же эффект может быть достигнут и гиполипидемическим, и другим действием статинов. Речь идет о так называемых плейотропных, т. е. дополнительных эффектах препаратов, не зависящих от их основного механизма действия.

В настоящем исследовании монотерапия флувастатином XL 80 мг/сут. у больных с неосложненной АГ и ДЛП в течение 8 нед. по данным клинического измерения АД отмечено незначительное (на 2%), но достоверное снижение САД при отсутствии динамики ДАД. Гиполипидемическая терапия оказывала антигипертензивный эффект только у пациентов с высоким АД. Подобное селективное

действие статинов наблюдалось как в общей популяции пациентов, так и у больных, получающих АГТ [14].

В исследовании на фоне краткосрочной монотерапии флувастатином XL у больных неосложненной АГ отмечено увеличение степени ЭЗВД ПА в ПРГ. Это согласуется с данными об увеличении ст. ЭЗВД ПА в ПРГ у пациентов с ДЛП без клинических проявлений атеросклероза на фоне лечения аторвастатином в дозе 20 мг/сут. в течение 3 мес. [15]. При этом обнаружена отрицательная связь увеличения ЭЗВД ПА с возрастом, исходными уровнями ЛНП и ЭЗВД ПА. В рандомизированном исследовании [16] лечение больных с ДЛП в течение 16 нед. флувастатином, но не правастатином, сопровождалось улучшением ЭФ по величине ЭЗВД ПА в ПРГ.

Отдельно были проанализированы больные в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП на фоне монотерапии флувастатином XL. Различий в динамике ЭЗВД ПА в ПРГ в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП не обнаружено. Наряду с этим наблюдалось снижение САД, однако достоверное только у больных, не достигших целевого уровня ЛНП, хотя различия в антигипертензивном эффекте недостоверны.

Таким образом, монотерапия флувастатином XL 80 мг/сут. в течение 8 нед. наряду с гиполипидемическим эффектом сопровождалась улучшением ЭФ, вне зависимости от достижения целевого уровня ЛНП.

В настоящем исследовании комбинированная терапия флувастатином XL и валсартаном у больных АГ I и II ст. с ДЛП была наиболее эффективна для улучшения ЭФ, чем монотерапия флувастатином XL или валсартаном в отдельности. Добавление флувастатина XL к валсартану сопровождалось наряду с дальнейшим снижением прироста ЛСК увеличением ЭЗВД ПА в ПРГ. Комбинированная терапия в группе исходной терапии флувастатином XL снижала прирост ЛСК и в дальнейшем улучшала сосудодвигательную функцию эндотелия. Различия в достигнутых уровнях ЭЗВД ПА и ЛСК в ПРГ к 16 нед. терапии между двумя группами не обнаружены. Улучшение ЭФ и снижение активности воспаления на фоне комбинированной терапии валсартаном и флувастатином XL было наиболее выражено у больных с высоким риском развития ССО.

Таким образом, комбинированная терапия флувастатином XL и валсартаном у больных нелеченной АГ I и II ст. с ДЛП Ia и Ib типа более эффективна в отношении улучшения сосудодвигательной функции эндотелия в сравнении с монотерапией валсартаном и флувастатином XL, особенно у больных с высоким риском ССО.

Литература

1. Thuillez C, Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 21-5.
2. Petricone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
3. Spencer CGC, Gurney D, Blann AD, et al. Von Willebrand factor, soluble P selectin, and target organ damage in hypertension. A substudy of the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002; 40: 61-6.
4. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: New concepts. *Hypertension* 1997; 29: 213-29.
5. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis D. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 540-56.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваск тер профил* 2008; 7(6): Приложение 2.
7. Qadri F, Arens T, Schwartz EC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and AT1-receptor antagonist restore nitric oxide synthase (NOS) activity and neuronal NOS expression in the adrenal glands of spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85: 365-9.
8. Schiffrin EL, Park JB, Touyz RM. Correction of Arterial Structure and Endothelial Dysfunction in Human Essential Hypertension by the Angiotensin Receptor Antagonist Losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653.
9. Habib JB, Bossaller C, Wells S, et al. Preservation of endothelium-dependent vascular relaxation in cholesterol-fed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200110. *Circ Res* 1986; 58: 305-9.
10. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, et al. Effect of the Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Candesartan on Endothelial Function in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 501.
11. Li P, Fukuhara M, Diz DI, et al. Novel angiotensin II AT (1) receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A (2)-induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 238-46.
12. Siragy HM, de Gasparo M, Carey RM. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats. *Hypertension* 2000; 35: 1074-7.
13. Ledingham JM, Lavery R. Basilar artery remodelling in the genetically hypertensive rat: effects of nitric oxide synthase inhibition and treatment with valsartan and enalapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 642-6.
14. Borghi C, Veronesi M, Prandin MG. Statins and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 281-8.
15. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, et al. Do Statins Reduce Blood Pressure?: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2007; 49: 792-8.
16. Inoue T, Hayashi M, Takayanagi K, et al. Lipid-lowering therapy with fluvastatin inhibits oxidative modification of low density lipoprotein and improves vascular endothelial function in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2002; 160: 369-76.

Поступила 21/04-2009

Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий и С-реактивный белок у пациентов с абдоминальным ожирением

О.Д. Беляева¹, А.В. Березина¹, Е.А. Баженова^{1*}, В. Мандал², Н.И. Ананьева²,
О.А. Беркович¹, Е.И. Баранова¹, Е.В. Шляхто¹

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; ²ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения РФ». Санкт-Петербург, Россия

Carotid intima-media thickness and C-reactive protein in patients with abdominal obesity

O.D. Belyaeva¹, A.V. Berezina¹, E.A. Bazhenova^{1*}, V. Mandal², N.I. Ananyeva²,
O.A. Berkovich¹, E.I. Baranova¹, E.V. Shlyakhto¹

¹Academician I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University; ²V.M. Bekhterev St. Petersburg Research Institute of Psycho-neurology. St. Petersburg, Russia

Цель. Оценить выраженность атеросклероза методом дуплексного сканирования общих сонных артерий (ОСА) и уровни С-реактивного белка (СРБ) у больных с абдоминальным ожирением (АО) в возрасте 30-55 лет.

Материал и методы. В исследование были включены 203 пациента (средний возраст 45,9±0,5 лет). Из них 152 женщины (средний возраст 45,9±0,8 лет) и 51 мужчина (средний возраст 44,4±1,5 лет) с АО — окружность талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин. 36,5% пациентов имели избыточную массу тела — индекс массы тела (ИМТ) 28,0±0,2 кг/м², а 63,5% — ожирение (ИМТ 35,1±0,5 кг/м²). Всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) СА. Содержание СРБ определяли количественным турбидиметрическим методом.

Результаты. Для больных с АО характерно раннее развитие атеросклероза СА и повышение уровня СРБ. Атеросклеротические бляшки в ОСА и/или внутренней СА были обнаружены у 39,8% пациентов. Установлена связь между толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА и ОТ, а также уровнем инсулина. Выявлена положительная связь между содержанием СРБ и толщиной КИМ, СРБ и уровнем инсулина, СРБ и ОТ, СРБ и ИМТ, и отрицательная связь СРБ с концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности.

Заключение. Пациентам с АО > 30 лет рекомендовано выполнение УЗДС ОСА для выявления ранних признаков атеросклероза.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, толщина комплекса интима-медиа, С-реактивный белок.

Aim. To assess atherosclerosis severity by duplex ultrasound of common carotid arteries (CCA), as well as C-reactive protein (CRP) levels, in 30-55-year-old patients with abdominal obesity (AO).

Material and methods. The study included 203 patients (mean age 45,9±0,5 years) — 152 women (mean age 45,9±0,8 years) and 51 men (mean age 44,4±1,5 years) with AO (waist circumference, WC, ≥80 cm in women, ≥94 cm in men). In total, 36,5% were overweight (body mass index, BMI, 28,0±0,2 kg/m²), and 63,5% were obese (BMI 35,1±0,5 kg/m²). All participants underwent duplex CA ultrasound (ALOKA SSD-3500, Japan); CRP level was measured by quantitative turbidimetry.

Results. In AO patients, early CA atherosclerosis and increased CRP level were observed. Atherosclerotic plaques in CCA and/or internal CA were found in 39,8%. CCA intima-media thickness (IMT) correlated with WC and insulin level. CRP concentration positively correlated with IMT, insulin level, WC, BMI, and negatively correlated with high-density lipoprotein cholesterol.

Conclusion. In AO patients aged over 30 years, duplex CCA ultrasound should be recommended for early atherosclerosis diagnostics.

Key words: Abdominal obesity, intima-media thickness, C-reactive protein.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: bazhenova@pisem.net

[¹Беляева О.Д. — докторант, ст.н.сотр. Института ССЗ, ¹Березина А.В. — ст.н.сотр. Института ССЗ, ¹Баженова Е.А. (*контактное лицо) — докторант, ²Мандал В. — врач-рентгенолог, ²Ананьева Н.И. — заведующая отделением клинко-диагностических исследований, ¹Беркович О.А. — профессор кафедры факультетской терапии, ¹Баранова Е.И. — Профессор кафедры факультетской терапии, ¹Шляхто Е.В. — заведующий кафедрой факультетской терапии, директор].

В многочисленных исследованиях было установлено, что ожирение является независимым фактором риска (ФР) развития атеросклероза [1], инсульта (МИ) [2] и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Вместе с тем, известно, что не у всех людей с ожирением — индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², развивается атеросклероз и его клинические проявления, люди с доказанным атеросклерозом часто имеют нормальные показатели ИМТ. Возможно, это несоответствие связано с различными типами ожирения. Так, установлено, что абдоминальное ожирение (АО), характеризующееся не только увеличением окружности талии (ОТ), но и изменением уровня адипоцитоклинов, липидов, С-реактивного белка (СРБ), повышением артериального давления (АД), инсулинорезистентностью (ИР), является ФР атеросклероза и его осложнений [4]. Одним из ранних признаков атеросклероза признают утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) [5]. Результаты крупных, проспективных исследований позволяют рассматривать изменение толщины КИМ ОСА как независимый ФР инфаркта миокарда (ИМ), МИ и внезапной смерти (ВС) у больных с клиническими признаками атеросклероза [6-8] и у здоровых людей [9], в т.ч. с низким риском развития ССЗ [10,11]. Выявлена тесная связь между утолщением КИМ ОСА и другими ФР ССЗ. Доказано, что толщина КИМ ОСА больше у людей старшего возраста [12], у курящих [13], у лиц с нарушениями липидного обмена [13-15], у больных артериальной гипертензией (АГ) [15,16] достоверно больше у больных сахарным диабетом (СД) [17] и ожирением [18].

Одним из хорошо известных ФР ССЗ является СРБ [19]. В ряде исследований было установлено, что высокий уровень СРБ ассоциируется с увеличением толщины КИМ, числом и размерами атеросклеротических бляшек (АБ) ОСА у больных с МИ и другими ССЗ.

В связи с этим, для определения групп высокого риска ССЗ и их осложнений (ССО) в данной работе оценивалась толщина КИМ ОСА и уровни СРБ у больных АО в возрасте 30-55 лет.

Материал и методы

В исследование были включены 203 больных АО, из них 51 мужчина с ОТ ≥ 94 см (среднее значение $107,8 \pm 1,3$ см) и 152 женщины с ОТ ≥ 80 см (среднее значение $98,7 \pm 0,9$ см), в соответствии с критериями IDF 2005г [20]. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле [21]: вес тела/рост² (кг/м²). При этом за нормальную ИМТ принимали когда ИМТ — 18,5-24,9 кг/м², а ИМТ — 25,0-29,9 кг/м² расценивали как избыточную массу тела (ИзИМТ), а за ожирение — ИМТ ≥ 30 кг/м². ИзИМТ имели 36,5% пациентов, 63,5% больных страдали ожирением.

Средний возраст пациентов — $45,9 \pm 0,5$ лет. Средний возраст мужчин и женщин, включенных в исследование, достоверно не различался — $44,6 \pm 1,0$ лет и $46,3 \pm 0,6$ лет, соответственно ($p > 0,05$). Отсутствовали достоверные различия средних значений ИМТ у мужчин и женщин с АО —

$31,4 \pm 0,6$ кг/м² и $32,4 \pm 0,4$ кг/м², соответственно ($p = 0,96$).

Отягощенную наследственность по ССЗ имели 93,5% пациентов. Курили 31,2% обследованных. Нарушения углеводного обмена обнаружены у 5,5% больных, а СД — у 3,5% пациентов.

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) СА было проведено на ультразвуковом сканере ALOKA SSD-3500 (Япония) оснащенным функцией цветового и энергетического картирования кровотока и электронным линейным датчиком UST-5524 с частотой 7,5 МГц и длиной рабочей поверхности 42 мм.

Исследование выполнялось по стандартной методике в В-режиме со спектральным анализом кровотока и цветовым доплеровским картированием.

Были обследованы ОСА, внутренняя СА (ВСА) в экстракраниальных сегментах и наружная сонная артерия (НСА). В режиме “online” оценивали ход СА, состояние просвета, количественные и качественные показатели кровотока по результатам доплерографии; наличие, количество, локализация и структурные характеристики АБ в ОСА, ее бифуркации, ВСА, НСА на участках, доступных визуализации.

Измерения выполнялись в режиме “offline” на изображениях исследуемых артерий. В продольном сечении измерялся КИМ на уровне бифуркации ОСА. КИМ оценивали на задней, удаленной от датчика стенке сосуда, и рассчитывался как расстояние между двумя линиями интерфейса: от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии [22,23].

При наличии АБ в зоне измерений анализ толщины КИМ выполняли на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от АБ. Скрининг на наличие АБ проводили в экстракраниальных сегментах СА: ОСА, ее бифуркация, ВСА, НСА. За АБ при ультразвуковом исследовании принимали локальное утолщение стенки артерии, превышающее на 50% и более толщину прилегающего неизмененного КИМ, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизмененной стенки артерии и/или утолщение КИМ $> 1,3$ мм [24-26].

У всех пациентов с использованием иммуноферментного анализа определялись показатели липидного спектра (ЛС) крови: СРБ определяли количественным турбидиметрическим методом: уровень инсулина сыворотки крови — иммуноферментным методом (наборы фирмы DRG США). При статистической обработке использовали программу SPSS 12.0RU for Windows.

Результаты

Толщина КИМ правой и левой ОСА была оценена у 203 пациентов с АО. Среднее значение толщины КИМ левой ОСА было достоверно выше, чем правой ОСА — $1,28 \pm 0,42$ мм и $0,87 \pm 0,01$ мм, соответственно ($p = 0,03$). Однако достоверные различия между толщиной КИМ правой и левой ОСА у мужчин и женщин отсутствовали. Также не было выявлено достоверных различий толщины КИМ ОСА по гендерному признаку (таблица 1). Установлена достоверная положительная корреляционная зависимость между толщиной КИМ ОСА и возрастом ($r = 0,4$; $p = 0,0001$).

При УЗДС ОСА у 39,8% пациентов были обнаружены АБ в ОСА и/или ВСА, а у 62% — утолщение КИМ с нарушением дифференцировки слоев.

Таблица 1

Толщина КИМ ОСА				
	n	КИМ правой ОСА	КИМ левой ОСА	p
Больные с АО	203	0,87±0,01	1,28±0,42 мм	0,03*
мужчины	51	0,84±0,04	2,55±1,7	0,08
женщины	152	0,88±0,02	0,85±0,01	0,65
p		0,09	0,51	

Примечание: * p=0,03 – достоверность различий между КИМ правой и левой ОСА в общей группе.

Толщина КИМ правой ОСА в группе пациентов с наличием АБ в ОСА и/или ВСА была достоверно выше по сравнению с этим показателем у пациентов без АБ – 1,04±0,02 мм и 0,75±0,05 мм, соответственно (p=0,0001). Толщина КИМ левой ОСА в группе пациентов с наличием АБ в ОСА и/или ВСА, также была достоверно выше по сравнению с этим показателем у пациентов без АБ – 2,10±1,06 мм и 0,73±0,01 мм, соответственно (p=0,0001).

Средние значения параметров ЛС сыворотки крови у мужчин и женщин достоверно не различались, представлены в таблице 2.

В группе пациентов с АБ в ОСА и/или ВСА, уровни ОХС и ХС ЛНП были достоверно выше, чем значения этих показателей у больных без АБ – 6,32±0,19 ммоль/л и 5,61±0,11 ммоль/л, соответственно (p₁=0,005); 4,41±0,16 ммоль/л и 3,79±0,10 ммоль/л, соответственно (p₂=0,004).

Средние значения содержания инсулина у мужчин и женщин с АО достоверно не различались – 19,65±2,28 мМЕ/мл и 18,10±0,98 мМЕ/мл, соответственно (p>0,05). Обнаружена достоверная корреляционная связь между толщиной КИМ ОСА и уровнями инсулина сыворотки (r=0,20; p=0,004), толщиной КИМ и ОТ (r=0,16; p=0,009). Вместе с тем, достоверные связи между толщиной КИМ и ИМТ отсутствовали. Также установлены достоверные связи между КИМ ОСА и уровнем ТГ (r=0,19, p=0,003), между ТГ и концентрацией инсулина в крови (r=0,31, p=0,0001). Содержание инсулина у больных с АО с и без АБ не отличались – 18,75±1,32 мМЕ/мл и 18,13±1,3 мМЕ/мл.

У пациентов с ИзМТ и у пациентов с ожирением толщина КИМ ОСА достоверно не отличалась (p=0,5).

АГ была диагностирована у 60,9% больных, вошедших в исследование. Толщина КИМ у больных АО и АГ была больше, чем у больных с нормальным

АД – 0,91±0,02 мм и 0,81±0,02 мм, соответственно (p=0,01). Получена достоверная корреляционная связь между толщиной КИМ и величиной систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) (r=0,25, p=0,0001 и r=0,17, p=0,008; соответственно). Концентрация глюкозы плазмы крови в этих группах больных достоверно не различались (p=0,33).

У больных АГ с АО уровни инсулина были значительно выше, чем у пациентов с нормальным АД – 19,4±1,1 мМЕ/мл и 17,0±1,7 мМЕ/мл, соответственно (p=0,01). Были установлены достоверные положительные связи между содержанием инсулина и величиной ДАД (r=0,12; p=0,04).

Концентрация ОХС сыворотки крови была достоверно выше у больных с АО и АГ, чем у пациентов с нормальным АД – 6,14±0,15 ммоль/л и 5,70±0,16 ммоль/л, соответственно (p=0,04).

Содержание СРБ в группе больных АО составило 7,31±0,66 мг/л. Отсутствовали достоверные гендерные различия в уровнях СРБ (p=0,2). При корреляционном анализе отмечена достоверная положительная связь между концентрациями СРБ и ТГ (r=0,23; p=0,001), СРБ и инсулина (r=0,27; p=0,0001), СРБ и глюкозы (r=0,14; p=0,04), достоверная отрицательная связь между СРБ и ХС ЛВП (r=-0,17; p=0,01). Одновременно имела место достоверная положительная связь между толщиной КИМ ОСА и уровнем СРБ (r=0,16; p=0,02).

У больных АГ с АО содержание СРБ достоверно не отличалось от этого показателя в группе больных с АО и нормальным АД – 7,5±0,9 мг/л и 6,9±0,9 мг/л, соответственно (p=0,9).

У пациентов с АО уровень СРБ был достоверно выше, чем у больных с ИзМТ – 8,21±0,71 и 4,26±0,51, соответственно (p=0,0001).

В зависимости от содержания СРБ все пациенты были разделены на две группы: I группа (62,3%) – СРБ < 6 мг/л, II группа (37,7%) – СРБ ≥ 6 мг/л. У больных II группы были достоверно выше уровни

Таблица 2

Параметры ЛС у больных с АО					
	n	ОХС (моль/л)	ХС ЛВП (моль/л)	ХС ЛНП (моль/л)	ТГ (моль/л)
Общая группа	203	5,89±0,10	1,24±0,03	4,04±0,09	1,63±0,09
Мужчины	51	5,86±0,17	1,10±0,05	4,03±0,11	1,9±0,34
Женщины	152	5,90±0,12	1,29±0,03	4,05±0,12	1,53±0,06

Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

инсулина — $20,35 \pm 1,39$ и $16,22 \pm 1,06$, соответственно ($p=0,001$), ТГ — $1,9 \pm 0,3$ и $1,5 \pm 0,05$, соответственно ($p=0,02$), и ниже ХС ЛВП — $1,15 \pm 0,04$ и $1,33 \pm 0,04$, соответственно ($p=0,02$), чем у больных I группы. САД и ДАД в I и II группах достоверно не отличались ($p=0,8$). Также отсутствовали различия в толщине КИМ ОСА в I и II группах пациентов — $1,64 \pm 0,81$ и $0,89 \pm 0,03$, соответственно ($p=0,1$). Вместе с тем, у больных II группы достоверно выше были показатели ИМТ — $33,86 \pm 0,60$ и $30,91 \pm 0,47$, соответственно ($p=0,0001$) и ОТ — $103,64 \pm 1,04$ и $98,50 \pm 1,04$, соответственно ($p=0,002$), чем в I группе.

При корреляционном анализе установлены положительные связи между содержанием СРБ и ИМТ ($r=0,36$; $p=0,0001$), СРБ и ОТ ($r=0,32$; $p=0,0001$).

Обсуждение

Определение толщины КИМ с помощью УЗДС СА является неинвазивным и позволяет обнаружить доклинические признаки атеросклероза. По мнению некоторых авторов, этот метод на ранних этапах формирования атеросклеротического поражения сосудов является более чувствительным, чем ангиография [27].

В настоящей работе изучена толщина КИМ ОСА и содержание СРБ у 203 пациентов с АО в возрасте 30-55 лет без клинических признаков атеросклероза, для определения ранних признаков атеросклеротического поражения артерий.

В проведенном исследовании у 62% больных АО было отмечено утолщение КИМ ОСА, а у 39,8% пациентов обнаружены АБ. Таким образом, почти у 40% больных, вошедших в исследование без клинических признаков атеросклероза, при УЗДС СА имели место несомненные признаки атеросклеротического поражения.

Поскольку в проспективных исследованиях установлено, что увеличение толщины КИМ ОСА ассоциируется с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и МИ [8,23], это позволяет отнести больных с АО и увеличением толщины КИМ ОСА к группе повышенного риска развития ССЗ.

В исследовании AIR (Atherosclerosis and Insulin Resistance study) установлено, что толщина КИМ у больных с метаболическим синдромом (МС) больше, чем у пациентов без МС, даже имеющих несколько ФР ССЗ [28]. В 2008г продемонстрировано, что по мере увеличения ИМТ усиливается связь между этим показателем и толщиной КИМ ОСА [29]. Наиболее сильная связь была обнаружена у больных с ИМТ > 23 кг/м². Отмечено также, что у пациентов с ожирением, в т.ч. АО, достоверно выше значения толщины КИМ ОСА, чем у больных без ожирения [30].

В настоящем исследовании не было установлено достоверных различий толщины КИМ у пациентов с ИзМТ и у больных с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Вместе с тем, корреляционный анализ показал достоверную связь между ОТ и толщиной КИМ ОСА. Подобные результаты были представлены в работах других исследователей [31,32].

Полеченные результаты подтверждают тот факт, что у больных с АО ОТ является более значимым предиктором атеросклероза, чем ИМТ [33].

Существует много факторов, способствующих развитию атеросклероза, и, соответственно, увеличению толщины КИМ ОСА у больных с АО. К таким факторам относятся: гиперинсулинемия (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР), повышение уровня СРБ, нарушение липидного обмена, увеличение активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и синтез жировой тканью различных адипоцитокинов.

Одной из наиболее значимых причин увеличения толщины КИМ ОСА у больных с АО служит ГИ. Наличие достоверной положительной корреляционной связи между толщиной КИМ ОСА и уровнем инсулина сыворотки крови в исследовании подтверждает этот факт. Известно, что ГИ способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, усиливает Na^+/H^+ противотранспорт, что повышает поступление Na^+ в клетки и, соответственно, увеличивает концентрации свободного кальция в цитоплазме клеток. Это, в свою очередь, сопровождается ростом базального тонуса и резким повышением чувствительности клеток к прессорным воздействиям. Эти изменения, с одной стороны, приводят к увеличению толщины КИМ, а с другой — способствуют повышению АД [34,35].

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с АО в сочетании с АГ толщина КИМ была значительно больше, чем у больных с нормальным уровнем АД. Роль АГ в увеличении толщины КИМ подтверждается еще и наличием достоверной положительной корреляционной связи между толщиной КИМ ОСА и величиной САД и ДАД. Вопрос о том, чем объясняется более значимое изменение сосудистой стенки у больных с сопутствующей АГ остается до конца не ясным.

Вместе с тем, по мнению некоторых исследователей, изолированная ГИ не увеличивает риск развития ИБС, но этот риск возрастает при сочетании ГИ и гипертриглицеридемии (ГТГ) [36-38]. В выполненном исследовании продемонстрирована положительная достоверная связь между толщиной КИМ ОСА и уровнем ТГ ($r=0,19$; $p=0,003$), между уровнем ТГ и концентрацией инсулина в крови ($r=0,31$ $p=0,0001$). Эти данные подтверждают тесную зависимость ГИ и ГТГ с ранним развитием атеросклероза.

Повышение содержания ТГ при АО обусловлено изменением активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, вследствие чего замедляется распад липопротеинов, богатых ТГ, развивается ГТГ. Это приводит к обогащению ТГ ЛВП и ЛНП; происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛНП и снижение уровня ХС ЛВП в плазме крови. Помимо этого, избыточное поступление свободных жирных кислот в печень, характерное для больных с АО, способствует усилению синтеза ТГ и секреции ЛОНП и аполипопротеина В [39].

В Quebec Cardiovascular Study установлено, что сочетание АО и ГТГ подразумевает наличие у больного, так называемой, “атерогенной метаболической триады”, предполагающей сочетание ГИ, повышенного уровня аполипопротеинов В и мелких плотных ЛНП [40]. Поэтому для выявления пациентов с высоким риском развития ССЗ эти исследователи предлагают определять уровень ТГ у больных с АО.

В связи с тем, что с возрастом увеличивается вероятность атеросклеротического поражения сосудов, в настоящей работе были проанализированы взаимосвязи между изучаемыми показателями ремоделирования сосудистой стенки и возрастом. Была установлена достоверная положительная корреляция между толщиной КИМ ОСА и возрастом ($r=0,4$; $p=0,0001$).

Некоторые авторы отметили утолщение КИМ ОСА у курящих пациентов. Однако в настоящей работе достоверных различий толщины КИМ ОСА у курильщиков и некурящих выявлено не было ($p>0,05$) [41,42].

Известно, что воспаление с низкой степенью активности — часть патогенеза атеросклероза. В настоящее время имеется большое количество данных, свидетельствующих о связи СРБ и атеросклеротического процесса через активацию компонента, цитокины и влияния на предшественники

эндотелиальных клеток [43,44]. Вместе с тем, до конца не ясно, является ли СРБ просто маркером атеросклероза, или непосредственно вовлечен в патофизиологический процесс, лежащий в его основе [45]. В исследовании установлено более высокое содержание СРБ у пациентов с ожирением, чем у больных с ИзМТ. Обнаружены достоверные связи между уровнем СРБ и ОТ, ИМТ. При разделении пациентов на две группы в зависимости от уровня СРБ у пациентов с СРБ > 6 мг/л достоверно выше были показатели ОТ и ИМТ, чем у больных с СРБ < 6 мг/л. Повышения содержания СРБ по мере увеличения степени ожирения были установлены в других исследованиях [18]. При АО увеличивается выработка жировой тканью провоспалительных факторов. Возможно, этим объясняется повышение уровня СРБ у данной категории больных. В ряде исследований было показано, что такие традиционные ФР как ожирение, АГ и курение связаны с концентрацией СРБ, в то же время роль других факторов — мужской пол, возраст, уровень липидов, сомнительна [46]. В работе отмечена положительная связь между уровнем СРБ и инсулином, СРБ и толщиной КИМ, а также отрицательная связь с концентрацией ХС ЛВП, подтверждающая, что СРБ вовлечен в процессы формирования атеросклероза.

Заключение

Таким образом, результаты исследования показали, что для больных с АО характерно раннее развитие атеросклероза СА и повышение уровня СРБ. Определена положительная связь между содержанием СРБ и инсулина, СРБ и толщиной КИМ, и отрицательная связь СРБ с концентрацией ХС ЛВП. Пациентам с АО > 30 лет рекомендовано выполнение УЗДС ОСА для диагностики ранних признаков атеросклероза.

Литература

1. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, et al. Obesity accelerated the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712-8.
2. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003; 34: 1586-92.
3. Garrison RJ, Castelli WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham study. *Ann. Int Med* 1985; 103: 1006-9.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpoo S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
5. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, et al. Visceral adipose tissue, a potential risk factor for carotid atherosclerosis. *Stroke* 2007; 38: 2422-9.
6. Touboul P, Elbaz A, Koller C, et al. GENICI investigators. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction. *Circulation* 2000; 102: 313-8.
7. Touboul PJ, Hernández-Hernández R, Kyzkopl S, et al. PARC-AALA Investigators. Carotid artery intima-media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23(5): 557-67.
8. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004; 109(9): 1089-94.
9. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 116(1): 32-8.
10. Hodis HN, Mack WJ, La Bree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128(4): 262-9.
11. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (I)). *Atherosclerosis* 2001; 156(2): 379-87.
12. Homma S, Hirose N, Ishida H, et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; 32(4): 830-5.
13. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81(1): 33-40.

14. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008; 196(2): 489-96.
15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149-58.
16. Salonen R, Salonen JT. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 1991; 23(1): 23-7.
17. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes* 2007; 56(6): 1718-26.
18. Lo J, Dolan SE, Kanter LC, et al. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1677-82.
19. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality. The cardiovascular heart study. *Circulation* 2007; 116: 32-8.
20. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
21. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Учебник для медицинских вузов. СПб.: СпецЛит 2004; 398 с.
22. Pignoli P, Tremoli E, Poli A. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
23. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
24. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16(7): 949-61.
25. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Ультразвуковая диагностика патологии магистральных артерий головы. Клин руко по ультразвуковой диагностике. Москва "Видар" 1997.
26. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 7580.
27. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drug Ther* 2002; 16: 341-51.
28. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, et al. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9): 2140-7.
29. Kawamoto R, Ohtsuka N, Ninomiya D, et al. Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-aged and older persons. *Intern Med* 2008; 47(3): 143-9.
30. Maher V, O'Dowd M, Carey M, et al. Association of central obesity with early carotid intima media thickness is independent of that from other risk factors. *Int J Obesity* 2009; 33: 136-43.
31. Czernichow S, Bertrais S, Oppert JM, et al. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study). *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 826-32.
32. Reed D, Dwyer KM, Dwyer JH. Abdominal obesity and carotid artery wall thickness. The Los Angeles Atherosclerosis Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1546-51.
33. Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J, et al. DETECT Study Group. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 589-94.
34. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт-Петербург, Издательство "СПбГМУ" 1999; на стр.12, 102.
35. Мельник М.В., Рыбкина Т.Е., Чубаров М.В., Шилов А.М. Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Х. РМЖ 2003; 11(21): 1145-9.
36. Fontbonne A, Eschwige E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32(5): 300-4.
37. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; 34(5): 356-61.
38. Fontbonne A. Why can high insulin levels indicate a risk for coronary heart disease? *Diabetologia* 1994; 37(9): 953-5.
39. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14(3): 173-94.
40. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102(2): 179-84.
41. Smilde TJ, van den Bergmortel FW, Boers GHJ, et al. Carotid and femoral artery wall thickness and stiffness in patients at risk for cardiovascular disease, with special emphasis on hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1958-63.
42. Wallenfeldt K, Hulthe J, Bokemark L, et al. Carotid and femoral atherosclerosis, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in relation to smokeless tobacco use or smoking in 58-year-old men. *J Intern Med* 2001; 250(6): 492-501.
43. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
44. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 109: 2058-67.
45. Buyzere ML, Rietzschel E-R. C-reactive protein's place on the cardiovascular stage: prima ballerina or chorus girl? *J Hypertens* 2006; 24: 627-32.
46. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2063-8.

Поступила 01/04-2009

Влияние фиксированного комбинированного антигипертензивного препарата эналаприла с гидрохлортиазидом на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с артериальной гипертонией

О.Д. Остроумова^{2*}, О.В. Жукова¹, А.Г. Ерофеева²

¹ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Effects of a fixed-dose combination of enalapril and hydrochlorothiazide on carotid intima-media thickness in patients with arterial hypertension

O.D. Ostroumova^{2*}, O.V. Zhukova¹, A.G. Erofeeva²

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние оригинального препарата Ко-ренитек (эналаприл 20 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг) на толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II-III степеней (ст.).

Материал и методы. Обследованы 44 больных АГ II-III ст., средний возраст 59,2±7,7 лет, АГ II ст. — 43,2% и III ст. — 56,8%. Исходно и на фоне лечения выполнено измерение артериального давления (АД) и ультразвуковое дуплексное исследование СА. Всем пациентам назначен Ко-ренитек в дозе 1 табл. один раз в сут. утром, при недостижении целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.) через 4 недели дозу увеличивали до 2 таблеток один раз в сут. Срок наблюдения — 48 нед.

Результаты. Отмечено достоверное (p<0,05) снижение “офисного” АД: систолического АД (САД) — на 23,2 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) — на 11,5 мм рт.ст. Исходно утолщение КИМ СА выявлено у 32 пациентов. Через 48 нед. терапии произошло достоверное уменьшение ТКИМ обеих СА: правой — на 11%, левой — на 6%. ТКИМ левой СА пришла к норме или уменьшилась — у 50% больных, у 31% — не изменилась и у 19% — увеличилась. ТКИМ правой СА достигла нормальных значений у 25% пациентов, в 57% случаев отмечено ее уменьшение, в 9% случаев — увеличение.

Заключение. Применение фиксированной антигипертензивной комбинации — оригинального препарата Ко-ренитек у больных с АГ II-III ст. в течение 48 нед. приводит к достоверному снижению САД и ДАД, а также уменьшению ТКИМ обеих СА.

Ключевые слова. Эссенциальная артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, диуретик.

Aim. To investigate the effects of Co-renitek (enalapril 20 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg) on carotid artery (CA) intima-media thickness (IMT) in patients with Stage II-III essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. In total, 44 patients with Stage II-III AH were examined (mean age 59,2±7,7 years; Stage II and III AH in 43,2% and 56,8%, respectively). At baseline and during the treatment phase, blood pressure (BP) measurement and duplex CA ultrasound were performed. All participants received Co-renitek (1 tablet daily, taken in the morning). If target BP levels (<140/90 mm Hg) were not achieved in 4 weeks, the daily dose was increased up to 2 tablets. The follow-up lasted for 48 weeks.

Results. A significant (p<0,05) reduction in office BP levels was observed — by 23,2 mm Hg for systolic BP (SBP), and by 11,5 mm Hg for diastolic BP (DBP). At baseline, increased CA IMT was registered in 32 individuals. After 48 weeks of the treatment, IMT significantly decreased for both CA — by 11% for right CA, and by 6% for left CA. For left CA, IMT decreased or normalised in 50% of the participants, remained the same in

31%, and increased in 19%. For right CA, IMT normalised in 25%, decreased in 57%, and increased in 9%.

Conclusion. In Stage II-III AH patients treated for 48 weeks, a fixed-dose combined antihypertensive therapy with Co-renitek resulted in a significant reduction of SBP and DBP, as well as in bilateral CA IMT reduction.

Key words: Essential arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, fixed-dose combinations, carotid artery intima-media thickness, ACE inhibitor, diuretic.

Основная цель современной антигипертензивной терапии (АГТ) — снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Поэтому терапия артериальной гипертензии (АГ) направлена не только на коррекцию величины артериального давления (АД), но и на обратное развитие изменений в органах-мишенях, что повышает риск осложнений [1]. Увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) ассоциируется с ростом числа инсультов (МИ) и инфарктом миокарда (ИМ) [2].

В третьей редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2008 значительно расширены показания к комбинированной АГТ. С нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии, больных даже с I ст. АГ, если они имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений [1]. При этом приоритет отдается применению фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) [1]. К их преимуществам над произвольными комбинациями относят, в т.ч. простоту назначения и процесс титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению, а также меньшую стоимость его.

Изучение органопротективного эффекта АГП выявило уменьшение ТКИМ СА под влиянием терапии антагонистами кальция (АК), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [3-5]. Однако влияние фиксированных комбинаций АГП на величину данного показателя практически не изучено.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение влияния оригинального препарата Ко-ренитек® (МЕРК ШАРП и ДОУМ, MSD, США), состоящего из комбинации оригинального эналаприла 20 мг и оригинального гидрохлортиазида (Гхт) 12,5 мг на ТКИМ СА у пациентов с АГ II-III ст.

Материал и методы

Обследованы 44 больных АГ II-III ст., средний возраст $59,2 \pm 7,7$ лет, из них с АГ II ст. 19 больных (43,2%) и III ст. — 25 (56,8%), 23 женщины (52,3 %) и 21 мужчина (47,7%). В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе МИ, транзиторных ишемических атак (ТИА), ИМ; прогрессированием АГ в течение последнего месяца; нестабильной стенокардией или стенокардией напряжения I-IV функциональных классов (ФК) по классификации канадской ассоциации кардиологов; сердечной недостаточностью I-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); нарушением ритма и проводимости сердца; сахарным диабетом (СД); клинически значимыми заболеваниями дыхательных органов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек, гематологическими заболеваниями, тяжелыми эндокрин-

ными нарушениями; индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; курящих; повышением выше нормы значениями холестерина липопротеидов низкой плотности.

Пациентам проводили общее клиническое обследование, измеряли АД по методу Короткова, ультразвуковое дуплексное сканирование СА (сканер ESAOTE, Италия, фазированным датчиком 7,5/10,0 МГц) с определением ТКИМ (исходно и через 48 нед. терапии) [2].

После обследования пациенты получили препарат Ко-ренитек® 1 таблетку один раз в сутки утром. Эффективность терапии оценивали путем измерения АД по методу Короткова через 4 нед. после начала лечения. В случае недостижения целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст. дозу препарата увеличивали до 2 таблеток 1 раз в сутки утром. Повторно антигипертензивную эффективность препарата изучали на 8 нед. лечения: в случае недостижения целевого АД пациента исключали из исследования.

Таким образом, группа пациентов, у которых было достигнуто целевое АД по рутинному измерению, и которые получали препарат Ко-ренитек® на протяжении 48 нед., составила 37 (88,1%) из 42 больных (2 пациента выбыли из исследования по причине появления сухого кашля). При этом 1 таблетку Ко-ренитека® принимали 30 (81,1 %) из 37 пациентов: 15 (50%) с АГ II ст. и 15 (50%) — с АГ III ст.; у 7 (18,9 %) из 37 больных для достижения целевых цифр АД потребовалось увеличить дозу до 2 таблеток в сутки: 3 (42,9%) больных АГ II ст. и 4 (57,1%) АГ III ст. В дальнейшем в исследовании участвовали только те пациенты, которые достигли целевого АД по результатам офисного измерения — 37 человек.

Обработку данных выполняли, используя приложение Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office XP Professional. Для количественной оценки различий между средними величинами в сравниваемых группах или динамики средних величин внутри каждой группы применялся t-критерий Стьюдента. Различия между сравниваемыми величинами и связи считались достоверными при вероятности $p < 0,05$. Все результаты представлены в виде: средняя величина $\pm$ среднее квадратическое отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты

Динамика АД на фоне лечения препаратом Ко-ренитек®. На фоне АГТ Ко-ренитеком® в течение 48 нед. отмечено достоверное улучшение офисных показателей АД как систолического (САД), так и диастолического (ДАД): САД снизилось на $23,2 \pm 2,33$ мм рт.ст., а ДАД — на $11,5 \pm 2,45$ мм рт. ст. Целевое АД по данным рутинного измерения было достигнуто у 37 (88,1%) из 42 первоначально обследованных пациентов.

Динамика ТКИМ через 48 нед. лечения препаратом Ко-ренитек®. Исходно в группе из 37 больных утолщение КИМ СА выявлено у 32 (86,5%), из них 8 мужчин (25,0%) и 24 женщины (75,0%), у больных АГ II ст. — 16 (50,0%), АГ III ст. — 16 (50,0%), паци-

Таблица 1

Динамика ТКИМ через 48 нед. АГТ Ко-ренитеком® (М±m)

ТКИМ СА, мм	Ко-ренитек® (n=32)		
	Исходно	48 нед.	Δ%
Правая	1,3±0,06	1,2±0,06*	-11,0±2,0*
Левая	1,2±0,03	1,1±0,04*	-6,0±2,2*

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с исходными данными, Δ – изменение показателя.

ентов < 60 лет – 16 (50,0%), ≥ 60 лет – 16 (50,0%). У пациентов, находящихся на терапии Ко-ренитеком®, через 48 нед. терапии достоверно уменьшилась ТКИМ обеих СА (таблица 1). В группе (n=32) с исходным утолщением КИМ обеих СА через 48 нед. терапии, в половине случаев ТКИМ левой СА пришла к нормальным значениям или уменьшилась (рисунок 1), примерно у 1/3 – не изменилась и лишь у < 1/5 пациентов ТКИМ увеличилась. Еще более значительные результаты получены в отношении динамики ТКИМ правой СА – она пришла к норме у ¼ пациентов (рисунок 2), а более чем в половине случаев отмечено ее уменьшение (хотя значения не достигли нормальных значений). Увеличение ТКИМ правой СА обнаружено лишь у каждого 10 пациента.

Обсуждение

В настоящем исследовании Ко-ренитек® показал высокую антигипертензивную эффективность: в течение 48 нед. отмечено достоверное улучшение показателей офисного измерения АД как САД, так и ДАД – ΔСАД: -23,2±2,33 мм рт.ст., ΔДАД: -11,5±2,45 мм рт.ст.

Эти результаты совпадают с данными исследования, проведенного в Отделе системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Минздрава РФ [6], в котором на фоне 16 нед. АГТ офисное САД снизилось со 158,4±2,1 до 138,0±2,3

мм рт.ст. и офисное ДАД – со 100,2±1,6 до 87,7±1,2 мм рт.ст. В исследовании исходное АД 153,7±1,82/92,8±2,08 мм рт.ст. через 48 нед. АГТ снизилось до 130,4±1,79/81,4±1,27 мм рт.ст. Различий по полу и возрасту пациентов в двух исследованиях не наблюдалось. Можно судить о схожести полученных результатов, несмотря на то, что в описанном исследовании участвовали пациенты с более мягкой АГ (I-II ст.), в связи с чем пациенты получали меньшую дозу Ко-ренитека® (0,5-1 таблетку).

В программе КЛИП-АКОРД (КЛИническая Программа Антигипертензивной комбинированной терапии КО-Ренитеком один раз в День) [7] также отмечено эффективное снижение офисного АД на фоне 12 нед. терапии Ко-ренитеком® до 130,9±11,0/81,5±6,5 мм рт.ст. В настоящем исследовании зафиксированы идентичные цифры офисного АД на фоне терапии Ко-ренитеком® – 130,4±1,79/81,4±1,27 мм рт.ст. Несмотря на то, что результаты фактически совпали, состав пациентов и дизайн исследований были разные. В этой работе процент пожилых пациентов был выше: средний возраст 61,1±1,33 лет, в программе КЛИП-АКОРД – 56,0±10 лет; пациентов с АГ III ст. было больше – 51,4%, в программе КЛИП-АКОРД – 30%, поэтому больные изначально получали более высокую дозу Ко-ренитека®; срок наблюдения составил 48 нед.

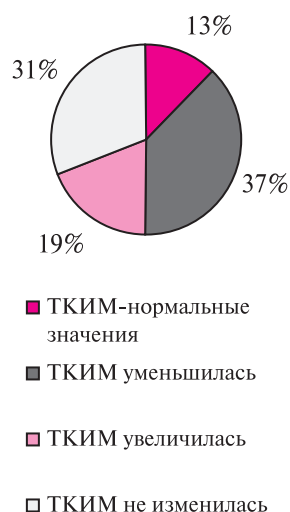


Рис. 1 Динамика ТКИМ левой СА на фоне 48 нед. АГТ Ко-ренитеком®.

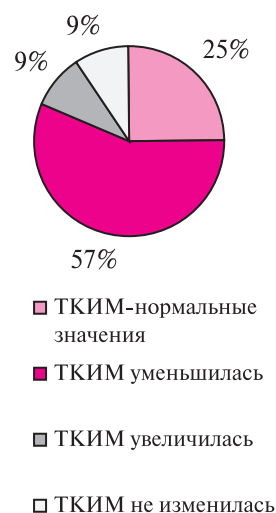


Рис. 2 Динамика ТКИМ правой СА на фоне 48 нед. АГТ Ко-ренитеком®.

Эффективность терапии Ко-ренитеком® продемонстрирована в исследовании, в котором сравнивался антигипертензивный эффект Ко-ренитека® и рениприла ГТ у пациентов мягкой и умеренной АГ [8]. Исследование продолжалось в течение 6 нед. Начальная доза рениприла ГТ составляла 10/12,5 мг/сут., а Ко-ренитека® — 10/6,25 мг/сут. При необходимости дозу удваивали, а в случаях, недостижения целевого уровня АД, добавляли атенолол 25 мг/сут. Через 6 нед. терапии в группе Ко-ренитека® САД снизилось на 23,8, ДАД — на 13,5 мм рт.ст. Эти данные практически сопоставимы с полученными в настоящем исследовании. В цитируемой работе принимали участие пациенты с более мягкой АГ, которые получали более низкую дозу препарата всего 6 нед. Оценке подлежал антигипертензивный эффект изначально более высокой дозы Ко-ренитека® у пациентов с АГ II-III ст. на протяжении 48 нед.

О высокой антигипертензивной эффективности Ко-ренитека® свидетельствует тот факт, что в представленной работе через 8 нед. терапии целевой уровень “офисного” АД достигнут у ~ 90% больных с АГ II-III ст., при этом 1 таблетку Ко-ренитека® получали 30 (81,1%) из 37 пациентов и 2 таблетки — всего 7 (18,9%) больных.

Через 6 нед. терапии Ко-ренитеком® у 64% пациентов с мягкой и умеренной АГ достигнуты целевые уровни “офисного” АД [8], эти данные отличаются от представленных (88,1%), вероятно, в связи с тем, что в этом исследовании пациенты получали более низкую дозу препарата — ½ или 1 таблетку в сутки в течение 6 нед.; авторы оценивали антигипертензивный эффект изначально более высокой дозы Ко-ренитека®.

Из 19 пациентов с АГ I-II ст., принимавших 1-2 таблетки Ко-ренитека® 24 нед., нормализация АД по данным “офисного” измерения наблюдалась у 11 (64,7%) больных, у 6 (35,3%) пациентов эффективность была оценена как умеренная [9]. В настоящем исследовании эффективность Ко-ренитека® была выше. Однако следует отметить, что исследования отличались по составу пациентов. В цитируемом исследовании 80% пациентов были женщины (средний возраст $55,8 \pm 9,8$ лет), степень АГ — ниже. В представленном исследовании женщин было меньше — 45,9%, средний возраст пациентов такой же. Возможно, с этим связаны различия в полученных результатах.

Эффективность Ко-ренитека® доказана также в другой работе, в которой участвовал 81 пациент с мягкой и умеренной АГ, где изучали эффективность применения комбинации эналаприла и Гхт в сравнении с монотерапией эналаприлом [10]. Для достижения целевых значений “офисного” АД в этом исследовании у 65% пациентов понадобилась 1 таблетка Ко-ренитека® (в настоящем исследовании у 81,1%). Однако исследования отличались

по дизайну: в исследовании [10] вначале постепенно титровалась доза эналаприла, и лишь затем все пациенты перешли на комбинированную терапию эналаприл 20 мг + Гхт 12,5 мг. В представленной программе пациенты изначально получали такую комбинацию в дозе 1-2 таблетки в сут.

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что по данным многих работ увеличение ТКИМ ассоциируется с ростом количества сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2,11]. Этот показатель сам по себе является независимым фактором риска (ФР) ТИА, МИ и ИМ [2].

Проведен ряд исследований, доказывающих положительный эффект монотерапии АК, ИАПФ, β -адренолокаторм (β -АБ) метопрололом, сулциномом, исследование BCAPS (Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study), в частности, на регресс ТКИМ СА [3-5,12]. Однако влияние фиксированных комбинаций АГП на ТКИМ изучено мало. Исследований, отражающих динамику показателей ТКИМ СА на фоне терапии Ко-ренитеком®, ранее не проводилось.

Согласно полученным результатам у пациентов, находящихся на терапии Ко-ренитеком®, через 48 нед. лечения достоверно уменьшилась ТКИМ обеих СА. ТКИМ правой СА пришла к норме у 25% ($n=32$), уменьшилась — у 56,3%, увеличилась — у 9,4%, не изменилась — у 9,4% пациентов. ТКИМ левой СА пришла к норме у 12,5% больных, уменьшилась — у 37,5%, увеличилась — у 18,8%, не изменилась — у 31,3% больных. Положительное влияние Ко-ренитека® на ТКИМ СА можно связать с действием эналаприла и Гхт.

Положительный эффект ИАПФ на ТКИМ СА продемонстрирован в ряде работ [13,14]. Учитывая то, что установлена тесная связь формирования и прогрессирования процессов ремоделирования в сосудистом русле и дисфункции эндотелия (ДЭ) [15], предполагают, что механизм влияния препаратов этого класса на ТКИМ СА реализуется через коррекцию ДЭ. В то же время, имеются многочисленные клинические и экспериментальные данные о том, что применение ИАПФ не только улучшает эндотелиальную функцию, но и тормозит процессы атерогенеза [16,17]. Один из реальных путей воздействия ИАПФ на ДЭ и, как следствие ТКИМ, осуществляется через блокирование тканевой (эндотелиальной) АПФ, что уменьшает синтез ангиотензина II и тормозит процессы роста и пролиферации клеток эндотелия, опосредованных через рецепторы ангиотензина I. Терапия ИАПФ оказывает мощное ингибирующее воздействие на рост и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) [18]. Блокирование АПФ, расположенной на поверхности эндотелиальных клеток, замедляет деградацию брадикинина и улучшает функцию B_2 брадикининовых рецепторов [19]. Наиболее выраженную результативность в этом направлении имеют

те ИАПФ, которые обладают наибольшей афинностью к тканевой (эндотелиальной) ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [20]. Помимо этого, ИАПФ воздействуют на эндотелиальные клетки за счет регулирующего влияния на сосудистый фибринолитический баланс. В частности, они снижают уровень ингибитора активации плазминогена-1, что ведет к усилению эндогенного фибринолиза [21]. ИАПФ подавляют агрегацию тромбоцитов и экспрессию адгезивных молекул как для моноцитов, так и для нейтрофилов. Наконец, препараты этой группы ослабляют окислительный стресс (ОС), обусловленный стимулируемой АПФ продукцией суперокислительных радикалов. Прямое антиатерогенное действие ИАПФ было продемонстрировано в ряде экспериментальных моделей атеросклероза [22,23].

Как отмечалось выше, ИАПФ с более выраженной тканевой афинностью эффективнее корректируют ДЭ и как следствие снижают ТКИМ СА [20]. Эналаприл обладает не такой выраженной тканевой афинностью как некоторые другие представители класса [24], может быть с этим связаны противоречивость результатов ряда исследований в отношении его эффективности по снижению ТКИМ СА.

В исследовании SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial), в котором изучалась антиатеросклеротическая эффективность симвастина и эналаприла [25], не обнаружено антиатеросклеротическое действие ИАПФ, и в качестве возможных объяснений предложены следующие: выбор препарата и его доза, а также ангиографический метод оценки прогрессирования коронарного атеросклероза (менее чувствительный метод, чем ультразвуковое исследование СА).

С другой стороны, в литературе есть данные о положительном влиянии на ТКИМ терапии эналаприлом. В исследовании CELIMENE (Celiprolol Intima-Media Enalapril Efficacy) на фоне 9 мес. терапии целипрололом или эналаприлом в обеих группах одинаково достоверно уменьшилась ТКИМ [26]. На фоне 24 мес. терапии у 98 пациентов с инсулин-независимым СД эналаприл по сравнению с плацебо замедлял увеличение ТКИМ [27].

Известно, что диуретики (Д) не оказывают антиатеросклеротического действия и не уменьшают ТКИМ СА. В литературе есть единичные сведения о влиянии Д на ТКИМ СА [28-30]. Однако механизмы влияния Д на ТКИМ СА не ясны и требуют дальнейшего изучения. Можно предположить, что это влияние может реализоваться через коррекцию ДЭ. Имеются сообщения о благоприятном

воздействии на функцию эндотелия терапии Д. У крыс с АГ, спровоцированной введением дезоксикортикостерона и хлорида натрия (DOCA-salt), лечение Гхт приводило к достоверному повышению экспрессии эндотелиальной оксид азота (NO)-синтазы в стенке аорты и в миокарде ЛЖ по сравнению с такими же животными, не получавшими терапии Гхт [31]. Другой тиазидоподобный Д индапамид оказывает также прямое вазодилатирующее действие, обладает антиокислительными свойствами, повышает биодоступность NO и уменьшает его разрушение [31]. У крыс со спонтанной гипертензией назначение индапамида в дозе 3 мг/кг/сут. достоверно увеличивало содержание простагландинов и снижало концентрации эндотелина-1 в плазме по сравнению с крысами со спонтанной гипертензией, не получавшими терапии [32].

Данные о влиянии Гхт, входящего в состав Ко-ренитека®, на ТКИМ СА противоречивы. В исследовании PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) сравнивали антиатеросклеротический эффект Гхт, фозиноприла и правастатина, длительность наблюдения составила 2,6 года [28]. Только на фоне терапии Гхт ТКИМ в области бифуркации статистически значимо увеличивалась на $0,010 \pm 0,004$ мм/год [28]. С другой стороны было показано положительное влияние Гхт на ТКИМ [29]. В исследовании участвовали 80 мужчин с АГ, атеросклерозом периферических артерий, повышенным уровнем ХС в крови, 41 больной получал на протяжении 36 мес. доксазозин, 39 – Гхт. Через 36 мес. в обеих группах достоверно уменьшилась ТКИМ. В эксперименте на кроликах с целью выявления антиатеросклеротического эффекта терапии квинаприлом Гхт не было получено четкого влияния Гхт на процессы атерогенеза [30].

Положительное влияние препарата Ко-ренитек® на ТКИМ СА, по-видимому, реализуется главным образом, через эналаприл, входящий в его состав. Однако нельзя исключить возможность положительного влияния Гхт на ТКИМ СА.

Таким образом, у больных АГ II-III ст. лечение оригинальной фиксированной комбинацией Ко-ренитек® (эналаприл 20 мг/Гхт 12,5 мг) в дозе 1-2 таблетки 1 раз в сутки обеспечивает эффективное снижение АД, высокий процент достижения целевых значений АД, а также вызывает обратное развитие поражений органов-мишеней – снижает ТКИМ СА. Более широкое использование этой фиксированной комбинации в реальной практике в качестве терапии первой линии позволит повысить эффективность лечения АГ и снизить ССО и смертность.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение №2 к ж Кардиоваск тер профил 2008; 7 (6): 11-32.
2. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
3. Lonn E. Antiatherosclerotic effects of ACE inhibitors. Where are we now? *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1: 315-20.
4. Migdalis IN, Gerolimou B, Kozanidou G, et al. Effect of fosinopril sodium on early carotid atherosclerosis in diabetic patients with hypertension. *J Med* 1997; 28: 371-80.
5. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. *Cons med* 2004; 6(1): 39-46.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АКОРД). *Cons med* 2007; 09(1): 24-30.
8. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: "Ренитек ГТ" и "Ко-ренитек" у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 29-34.
9. Афаунов Р.Х., Крутиков А.Н., Кириенков И.С. и др. Антигипертензивная активность и влияние на ремоделирование сердца длительной терапии ренитеком/ко-ренитеком по данным исследования RU-003. *Cons med* 2002; 8(5): 18-25.
10. Stricchi E, Bossini A, Ranieri G, et al. Efficacy and Tolerability of Enalapril (20 mg)/Hydrochlorothiazide (12.5 mg) combination therapy in Essential hypertension. *Clin Ther* 1991; 13: 737-46.
11. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. for the ARIC Study Group: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 1995; 26: 386-91.
12. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness (IMT): main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721-6.
13. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or occlusive arterial disease. *JACC* 2000; 36: 438-43.
14. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS — a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807-12.
15. Трусов В.В., Филимонов М.А., Аксенов К.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции нолипрелом у больных с метаболическим синдромом. *Кардиология* 2005; 5: 55-6.
16. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М. и др. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью. *Тер архив* 2000; 72(1): 40-4.
17. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
18. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
19. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-8.
20. Prasad A, Husain S. Coronary endothelial dysfunction in humans improves with angiotension converting enzyme inhibition. *Circulation* 1996; 94(SupplI): I-61.
21. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 965-71.
22. Aberg G, Ferrer P. Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl. 5): 65-72.
23. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, et al. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15: 327-31.
24. Fabris B, Chen B, Pupic V, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 2): S6-13.
25. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102: 1748-54.
26. Boutouyrie P, Bussy C, Tropeano AI, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during antihypertensive treatment. CELIMENE study. The Celiprolol Intima-Media Enalapril Efficacy stud. *Arch Mal Coeur Vais* 2000; 93(8): 911-5.
27. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Strok* 2001; 32(7): 1539-45.
28. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS — a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807-12.
29. Hoogerbrugge N, de Groot E, de Heide LH, et al. Doxazosin and hydrochlorothiazide equally affect arterial wall thickness in hypertensive males with hypercholesterolaemia (the DAPHNE study). Doxazosin Atherosclerosis Progression Study in Hypertensives in the Netherlands. *Neth J Med* 2002; 60(9): 354-61.
30. Fonseca FA, Ihara SS, Izar MC, et al. Hydrochlorothiazide abolishes the anti-atherosclerotic effect of quinapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30(10): 779-85.
31. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *РМЖ* 2002; 10(1) (145): 5-11.
32. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin-Pharmacocinet* 1999; 37(Suppl): 7-12.

Поступила 27/04-2009

Анализ коморбидности и факторов кардиометаболического риска у больных остеоартрозом

Н.А. Артеменко

Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Co-morbidity and cardio-metabolic risk factors in patients with osteoarthritis

N.A. Artemenko

Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Изучить распространенность сопутствующих заболеваний у больных с остеоартрозом (ОА), а также влияние метаболических нарушений на прогрессирование атеросклероза и повышение риска сердечно-сосудистых катастроф.

Материал и методы. С этой целью были обследованы 83 больных женщин с достоверным диагнозом ОА (критерии Американской Коллегии Ревматологов). Возраст пациенток составил 45-70 лет (средний $58,35 \pm 12,5$) с продолжительностью заболевания 1-24 года (в среднем $9,8 \pm 4,7$ года). Клинические методы исследования включали оценку болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities), а также индекса массы тела (ИМТ); окружности талии (ОТ); окружности бедер (ОБ); и их отношение (ОТ/ОБ). Для оценки состояния периартикулярных тканей, визуализации хряща и поверхности костных структур проводили ультразвуковое исследование суставов. С помощью иммуноферментного анализа оценивали содержание в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Результаты. Ожирение было диагностировано у 51 (67,64%) больной с ОА. У этих пациенток чаще диагностировали синовиты, отмечены более высокие значения альгофункциональных индексов, достоверное увеличение содержания ИЛ-6 и СРБ. В группе больных ОА с ожирением чаще, чем у пациенток с ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$, имели место сердечно-сосудистые заболевания и кардиоваскулярные катастрофы.

Заключение. Среди больных ОА чаще встречались женщины с ожирением. У женщин с ОА при ожирении по сравнению с пациентками с ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$ отмечены достоверно более высокая концентрация триглицеридов, низкое содержание холестерина липопротеидов высокой плотности, повышение уровня СРБ, индекса Саго $< 0,33$, одного из диагностических признаков инсулинорезистентности. У женщин с ОА при ожирении формируется кластер факторов, свидетельствующих о высоком риске развития у них кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: остеоартроз, воспаление, ожирение, кардиоваскулярный риск.

Aim. To study co-morbidity prevalence, as well as metabolic effects on atherosclerosis progression and cardiovascular risk, in patients with osteoarthritis (OA).

Material and methods. In total, 83 patients with confirmed OA diagnosis (American College of Rheumatology criteria). The age of participants was 45-70 years (mean age $58,35 \pm 12,5$ years), and OA duration was 1-24 years (mean duration $9,8 \pm 4,7$ years). The examination included pain syndrome assessment with visual analog scale (VAS), calculation of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) index and body mass index (BMI), measurement of waist and hip circumference (WC, HC) and WC/HC ratio. Joint ultrasound examination (Phillips HD-11) was used to assess periarticular tissue status and visualise articular cartilage and bone surfaces. Serum levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) were measured by immune-enzyme method.

Results. Obesity was diagnosed in 51 OA patients (67,64%). These participants demonstrated higher synovitis prevalence, higher values of algo-functional indices, and elevated IL-6 and CRP levels, as well as higher frequency of cardiovascular disease and cardiovascular events in anamnesis.

Conclusion. In OA patients, obesity was more prevalent. Compared to those with BMI <30 kg/m², obese individuals with OA showed higher levels of triglycerides and CRP, lower concentration of high-density lipoproteins, and higher prevalence of Caro index <0,33 (insulin resistance marker). Therefore, the combination of OA and obesity was characterised by clustering of cardiovascular risk factors.

Key words: Osteoarthritis, inflammation, obesity, cardiovascular risk.

Многие годы остеоартроз (ОА) рассматривали как изолированное заболевание суставов, связанное с дегенерацией хряща в результате естественного старения организма человека. В настоящее время известно, что в основе развития дегенеративно-деструктивных изменений в суставах лежит много взаимодействующих друг с другом причин и механизмов. Получены доказательства влияния на течение ОА генетической предрасположенности, биомеханических и метаболических нарушений, воспаления и т. д. [1,2].

Высокая распространенность дегенеративно-деструктивного поражения суставов среди людей старшей возрастной группы объясняет частое выявление сопутствующих заболеваний у этих пациентов. При исследовании коморбидности у больных ОА отмечено превалирование сердечно-сосудистой патологии (80%) и достаточно высокая распространенность метаболических нарушений — сахарного диабета 2 типа (СД-2) — 15% [3].

Известна роль ожирения как одного из ведущих факторов риска (ФР) развития ОА [4]. Вместе с тем, избыточный вес, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия (ДЛП) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) у больных ОА повышают риск развития инсультов (МИ) и инфарктов (ИМ), что ухудшает прогноз у этой категории пациентов [5].

Установлено, что при ожирении постепенно снижаются биологические эффекты инсулина и формируется инсулинорезистентность (ИР), запуская «цепную реакцию» метаболических, гемодинамических и органических нарушений, при-

водящих в конечном итоге к возникновению СД-2 [6]. Метаболические изменения способствуют атерогенезу, формированию АГ и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7]. Согласно данным эпидемиологических исследований, сердечно-сосудистые катастрофы наиболее существенно влияют на уровень смертности у больных ОА [8].

Целями настоящего исследования явились: изучение распространенности сопутствующих заболеваний у больных ОА; анализ влияния метаболических изменений на формирование кластера факторов, способствующих повышению риска развития сердечно-сосудистых катастроф у пациенток с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов.

Материал и методы

Работа основана на материале клинического, лабораторного и инструментального обследования 83 больных с диагнозом ОА, установленным согласно критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКР). В исследовании участвовали женщины в возрасте 45-70 лет (средний возраст — 58,35±12,5), продолжительность заболевания — 1-24 года (в среднем 9,8±4,7). Клинико-лабораторный мониторинг осуществлялся в течение 5 лет — 2003-2008 гг.

Распределение больных в зависимости от возраста, продолжительности болезни, рентгенологической стадии заболевания, функциональной недостаточности суставов (ФНС) и индекса массы тела (ИМТ) представлено в таблице 1.

Проводилась балльная оценка индекса боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и состояния пациента с помощью альгофункционального индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities).

Клиническое обследование пациенток включало определение индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) и ОТ/ОБ. Коэффициент ОТ/ОБ >0,85 расценивали как признак абдоминального ожирения.

ИР Оценивали при помощи одномоментного определения концентрации глюкозы и иммуно-реактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови. В дальнейшем вычислялось отношение концентрации глюкозы к концентрации инсулина, которое в литературе получило название — индекс Саго. Снижение отношения концентрации глюкозы крови (ммоль/л) к уровню ИРИ (в мкЕд/мл) < 0,33 расценивалось как ИР.

Для определения рентгенологической стадии ОА по Kellgren — Lawrence использовали рентгенографию коленных суставов в положении стоя в переднезадней и боковой проекциях. На аппарате Phillips HD-11 по стандартной методике больным проводили ультразвуграфию сонных артерий (СА) с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ) [9].

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных ОА

	Показатели	Количество обследованных (n)	%
Возраст (годы)	45-55	27	32,90
	55-70	56	67,02
Давность (годы)	<5	15	18,07
	5-10	38	45,78
	>10	30	36,14
Рентген. стадия гонартроза	I	6	7,22
	II	40	48,19
	III	34	40,96
	IV	3	3,61
ФНС	I	6	7,22
	II	54	65,06
	III	20	24,09
	IV	3	3,61
ИМТ (кг/м ²)	<30	32	38,55
	≥30	51	61,44

С помощью лабораторных методов обследования в сыворотке крови больных определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ). Твердофазным иммуноферментным методом с помощью набора коммерческих тест-систем (BIOMERICA, INC., Nordic Bioscience Diagnostics A/S) определяли содержание С-реактивного белка (СРБ).

При статистическом анализе результатов использовали стандартный пакет статистических программы Statistica 6 (StatSoft, США). Применяли метод описательной статистики, корреляционно-регрессионный, метод множественной регрессии. Для сравнения средних (М) между группами использовали параметрический критерий Стьюдента при нормальном распределении признаков и непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона при отклонении ряда от нормального. Статистическую гипотезу принимали как альтернативную при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции проверяли на достоверность связи. Количественные данные представлены в виде средних значений (М) $\pm$ стандартное отклонение (m).

Результаты

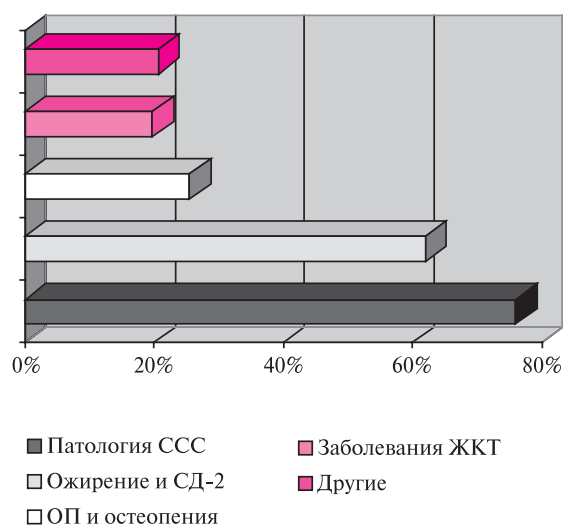
Результаты изучения коморбидности у пациентов с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов представлены на рисунке 1.

У женщин с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов наиболее распространенной была патология сердечно-сосудистой системы (ССС). В исследуемой группе больных ОА различные кардиоваскулярные проблемы имели 62 (74,68%) пациентки. Обращает на себя внимание, что большинство обследованных больных ОА, страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), имели ИМТ ≥ 30 кг/м² ($n=47$; 75,8%).

Структура кардиоваскулярной патологии у женщин с ОА была представлена следующим образом: 42 (50,6%) имели АГ, у 9 (10,84%) женщин отмечены различные проявления ишемической болезни сердца (ИБС) — стенокардия напряжения II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов у 7 пациенток, нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий у 2 больных в сочетании с хронической сердечной недостаточностью I-II Б стадий. У 11 (13,25%) женщин были диагностированы одновременно АГ и ИБС. Важно отметить, что у 5 (6,02%) пациенток с кардиоваскулярной патологией в анамнезе имели место сердечно-сосудистые катастрофы: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у 3 и у 2 — инфаркт миокарда (ИМ).

На втором месте по частоте распространения сопутствующих заболеваний при изучении коморбидности больных ОА были метаболические нарушения: ожирение и СД-2. Большинство обследованных женщин с дегенеративным поражением суставов имели ожирение ($n=51$; 61,44%), у 8 (15,68%) из них был диагностирован СД-2.

Полученные результаты согласуются с данными других исследований о высокой распространен-



Примечание: ССС — сердечно-сосудистая система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Рис. 1 Распространенность сопутствующих заболеваний у больных ОА (%).

ности ожирения, АГ и атеросклероза у женщин в пери- и постменопаузальном периодах [10].

Учитывая влияние ожирения на развитие дегенеративно-деструктивных изменений в суставах и прогрессирование атерогенеза, безусловный интерес представляет анализ распространенности ССЗ и кардиоваскулярных катастроф в зависимости от ИМТ (рисунок 2).

Результаты исследования показали, что в группе больных ОА с ожирением и АГ, АГ в сочетании с ИБС и кардиоваскулярные катастрофы встречались чаще, чем у пациенток без учета ИМТ и с ИМТ < 30 кг/м². У женщин с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов, не страдавших ожирением, только ИБС наблюдалась чаще, чем в других анализируемых группах.

Следовательно, у больных ОА ожирение сопровождалось ростом риска развития гонартроза и увеличением частоты распространения ССЗ, что согласуется с данными литературы [11,12]. Если функциональные ограничения, формирующиеся вследствие дегенеративно-дистрофических изменений в суставах, существенно влияют на качество жизни больных ОА, то кардиоваскулярные проблемы во многом определяют продолжительность жизни этой группы пациентов.

Следовательно, жизненный прогноз больных ОА с ожирением во многом определяется кардиометаболическим риском, который представляет собой общий риск развития ССЗ, в т.ч. ИМ, МИ и/или СД-2, обусловленный кластером модифицирующих факторов и маркеров [13]. Помимо классических факторов — курение, высокий ХС ЛНП, АГ, повышенная глюкоза крови, для оценки кардиометаболического риска предложены новые факторы, свя-

Таблица 2

Изменение содержания СРБ, ОХС, ХС ЛВП, ТГ и толщины КИМ у больных ОА в зависимости от ИМТ

	Больные с ОА (n=51) при ИМТ $\geq$ 30 кг/м ²	Больные с ОА (n=32) при ИМТ<30кг/м ²	p
Кол-во больных, n (%) с толщиной КИМ $\geq$ 1 мм	30 (58,82%)	15 (46,87%)	<0,05
ОТ/ОБ	0,89 $\pm$ 0,03	0,78 $\pm$ 0,04	<0,05
Индекс Саго	0,316 $\pm$ 0,09	0,347 $\pm$ 0,04	<0,05
СРБ, мг/л	18,53 $\pm$ 2,83	6,51 $\pm$ 1,94	<0,05
ОХС, мм/л	6,72 $\pm$ 0,45	6,54 $\pm$ 0,37	>0,05
ТГ, мм/л	2,37 $\pm$ 0,23	1,83 $\pm$ 0,16	<0,05
ХС ЛВП, м/л	1,02 $\pm$ 0,11	1,25 $\pm$ 0,19	>0,05

занные с абдоминальным ожирением – ИР, низкий ХС ЛВП, высокие ТГ, маркеры воспаления – СРБ и др. [14].

В связи с этим у больных ОА в зависимости от ИМТ проанализировали изменение содержания СРБ, показателей липидного спектра крови и толщины КИМ, свидетельствующей об атеросклеротическом поражении сосудов (таблица 2).

Известно, что увеличение в СА толщины КИМ > 1 мм коррелирует с атеросклеротическим поражением коронарных артерий [15]. По данным ультразвукографии наличие утолщения КИМ > 1,0 мм у больных ОА с ожирением встречалось значительно чаще, чем у женщин с ИМТ < 30 кг/м²: у 58,82% женщин с ожирением; у 46,87% пациенток с ИМТ<30 кг/м².

Многие авторы отмечают связь с ИР абдоминального ожирения, характеризующегося увеличением ОТ или соотношения ОТ/ОБ. У женщин с ОА при ожирении отношение ОТ/ОБ было > 0,85, т. е. эти пациентки страдали андронидным или висцеральным отложением жировой ткани, сопровождающимся высокой секрецией адипокинов. Причем различие анализируемого показателя в группах у женщин с ожирением и без было статистически достоверным.

У больных ОА с ожирением индекс Саго был < 0,33, что свидетельствует о наличии ИР. У женщин с ОА при ИМТ< 30 кг/м² индекс Саго > 0,33, причем различие между группами было статистически достоверным.

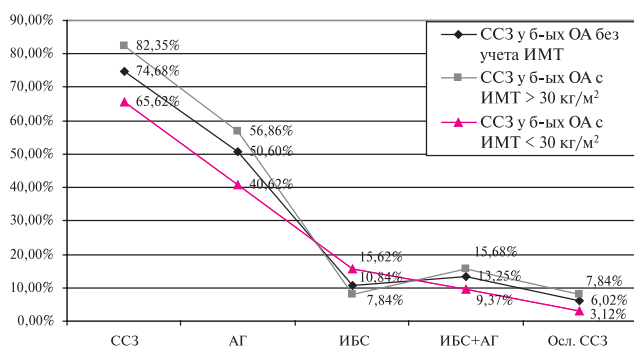


Рис. 2 Распространенность ССЗ у больных ОА (%) в зависимости от ИМТ.

Согласно современным представлениям, ожирение и атеросклероз сопровождаются формированием воспалительных реакций с гиперсекрецией медиаторов воспаления. Получены данные о негативном влиянии на прогрессирование атеросклероза активности ревматических процессов [16]. В некоторых исследованиях отмечено повышение содержания СРБ у больных ОА [17]. Вместе с тем установлено, что увеличение уровня СРБ в сыворотке крови больных коррелирует с ростом риска развития сосудистых катастроф [18].

Учитывая значение повышения содержания СРБ с развитием ССО [19], бесспорный интерес представляет анализ изменения содержания этого острофазового белка у женщин с ОА в зависимости от ИМТ.

У женщин с дегенеративно-деструктивным поражением суставов уровень СРБ был достоверно выше, чем у пациенток с ИМТ < 30 кг/м². Повышенное содержание СРБ, одного из маркеров кардиометаболического риска, позволяет судить о более высокой вероятности развития сердечно-сосудистых катастроф у больных ОА с ожирением по сравнению с возможностью формирования кардиоваскулярных осложнений у женщин с ОА при ИМТ < 30 кг/м².

Доказана зависимость развития ИБС от содержания ОХС > 6,5 ммоль/л [20]. По результатам исследования увеличение концентрации ОХС в сыворотке крови имело место у больных ОА в обеих анализируемых группах. У женщин с ОА с ожирением и без различие содержания ОХС было статистически недостоверным.

У больных с ожирением чаще диагностировали II б тип ДЛП. Установлено прогностическое значение повышения содержания ТГ и снижение уровня ХС ЛВП для оценки кардиоваскулярного риска [21].

Уровень ТГ у больных ОА с ожирением был достоверно выше, чем у женщин с ОА при ИМТ < 30 кг/м². Учитывая, что гипертриглицеридемия (ГТГ) приводит к повышению уровня ЛНП и снижению ЛВП, закономерен интерес к содержанию антиатерогенных липопротеидов у пациенток с ОА при ожирении. Уровень ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л выявили у 18 пациенток с ОА при ожирении (34,5%)

Таблица 3

ССЗ у больных ОА в зависимости от значений альгофункциональных индексов и ИМТ

	Больные ОА (n=51) с ИМТ $\geq$ 30 кг/м ²	Больные ОА (n=32) с ИМТ<30 кг/м ²	p
Боль-А (WOMAC)	163,47 $\pm$ 23,51	112,15 $\pm$ 17,39	<0,05
Больные ОА (%) с болевым синдромом по ВАШ > 40 мм	32 человека (62,74%)	9 человек (28,12%)	<0,05
Наличие ССЗ, n (%)	42 (82,35%)	21 (65,62%)	<0,05

и только у 10 пациенток с ОА без ожирения. У больных ОА в обеих анализируемых группах среднеарифметическое значение концентрации ХС ЛВП немного превышало 1,0 ммоль/л, хотя у женщин с ожирением и без различие содержания ХС ЛВП было статистически недостоверным.

При парциальном корреляционном анализе у женщин с дегенеративно-деструктивным заболеванием суставов наблюдалась прямая тесная связь между уровнем СРБ и толщиной КИМ ($r=0,68$ $p=0,02$). В группе больных ОА с ожирением имела место очень тесная (сильная) обратная корреляционная связь ($r=0,99$ $p=0,01$) между содержанием СРБ и ХС ЛВП. У больных ОА при ИМТ < 30 кг/м² отмечена прямая выраженная связь между показателями СРБ и ОХС ($r=0,67$ $p=0,047$).

Ранее были получены данные о повышении сердечно-сосудистой смертности и снижении 5-летней выживаемости при хроническом болевом синдроме у больных ОА [22].

В связи с этим несомненный интерес представляет анализ распространения ССЗ в зависимости от выраженности боли и ИМТ у пациенток с ОА (таблица 3).

Болевой синдром > 40 мм по ВАШ достоверно чаще встречался у больных ОА с ожирением, чем в группе женщин с ИМТ < 30 кг/м². При парциальном корреляционном анализе у пациенток с ОА отмечено существование прямой умеренной достоверной связи между ИМТ и выраженностью болевого синдрома по ВАШ ($r=0,356$, $p=0,027$).

При анализе показателя боли (А) индекса WOMAC у больных ОА при ожирении выявлено достоверно более высокое значение, чем у женщин с ОА при ИМТ < 30 кг/м².

ССЗ (АГ, ИБС) у пациенток с ОА при ожирении встречались достоверно чаще, чем в группе больных ОА при ИМТ < 30 кг/м². Полученные данные совпадают с результатами других исследований и позволяют в качестве дополнительного ФР развития ССО рассматривать хронический болевой синдром, особенно выраженный у женщин с ОА при ожирении.

Обсуждение

В обеих анализируемых группах больных ОА, с ожирением и без, была отмечена гиперхолестеринемия (ГХС), относящаяся к числу наиболее

значимых ФР развития коронарного атеросклероза. В тоже время, больные ОА с ожирением чаще, чем пациентки с ИМТ < 30 кг/м² имели ГТГ и снижение уровня ХС ЛВП. Такая ДЛП относится ко II b типу и часто развивается у больных с ИР.

Известно, что ГТГ снижает ЛВП и увеличивает количество мелких плотных частиц ЛНП вследствие повышенной активности белков, переносящих эфиры ХС. Образующиеся при ИР модифицированные ЛНП склонны к окислению и легче проникают через эндотелий, инициируя воспаление в субэндотелиальном пространстве. Снижение ЛВП уменьшает транспорт ХС от периферических тканей к печени, а также ухудшает функционирование антиокислительной системы [23].

Следовательно, ГТГ, установленная в группе больных ОА с ожирением, приводит к образованию модифицированных ЛНП и снижению содержания ХС ЛВП, что способствует прогрессированию атеросклероза и ассоциируется с высоким риском развития сосудистых катастроф у этих пациентов.

Диагностически значимое утолщение КИМ > 1,0 мм более чем у половины обследованных больных ОА с ожирением (n=30; 58,82%) подтверждает влияние ДЛП и ИР на атерогенез. У пациенток с ИМТ < 30 кг/м² диагностически значимое утолщение КИМ СА имело место значительно реже (n=15; 46,87%).

В настоящее время установлено, что при ИР прогрессирование ССЗ сопровождается сосудистым воспалением и развитием эндотелиальной дисфункции, ассоциированных с повышением содержания плазменных маркеров воспаления, в т.ч. СРБ. Проспективные, эпидемиологические и клинические исследования показали, что величина базового уровня СРБ имеет важное прогностическое значение, т. к. непосредственно связана с риском развития осложнений атеросклероза [24].

У пациенток с ОА при ожирении содержание СРБ было достоверно выше, чем у больных с ИМТ < 30 кг/м². Это свидетельствует о более высоком риске развития сердечно-сосудистых катастроф у женщин с ОА при ожирении.

Получены данные о том, что у пациентов с жалобами на хроническую боль > 40 мм (по ВАШ)

5-летняя смертность составила 24,4%, а при болевом синдроме < 40 мм была значительно меньше — 5,3% [25]. Учитывая, что в группе больных ОА с ожирением хронический болевой синдром > 40 мм наблюдали чаще, чем у пациенток с ИМТ < 30 кг/м², его можно рассматривать в качестве дополнительного ФР развития ССО.

При анализе коморбидности в исследуемой группе больных ОА доминировали сердечно-сосудистая патология (АГ, ИБС) и метаболические нарушения (ожирение, СД-2). Сочетание этих нозологий у пациенток с ОА свидетельствует о развитии у них метаболического синдрома (МС), который согласно современным дефинициям, представляет собой совокупность ассоциированных с ИР метаболических нарушений. Они имеют общие патофизиологические механизмы и признаны кластером ФР ССЗ. Действие этих факторов у больных с МС происходит не по принципу суммирования эффектов, а в виде каскада взаимосвязанных патофизиологических реакций. В настоящее время признано, что сочетание метаболических нарушений с кардиоваскулярной патологией резко ускоряет развитие ССЗ, повышает риск развития МИ и ИМ, значительно ухудшает прогноз жизни больных [26].

Результаты исследования, выявившие у многих больных ОА ГХС, снижение содержания ЛВП, повышение уровней ТГ и СРБ, а также диагностически значимое утолщение интимы СА, наличие хронического болевого синдрома > 40 мм и избыточной МТ, позволяют отнести пациентов с ОА, особенно при ИМТ > 30 кг/м², к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

При анализе коморбидности у 53 (63,98%) больных ОА обнаружена АГ. Учитывая наличие ожирения у большинства из них очевидна связь АГ с метаболическими нарушениями. Это закономерно, т. к. у больных при ИР, развивающейся при ожирении, вазодилатирующий эффект инсу-

лина блокируется, а развитие гиперинсулинемии запускает ряд механизмов, повышающих тоническое напряжение сосудистой стенки [27].

Известно, что АГ является одним из наиболее значимых ФР развития кардиоваскулярных катастроф. Это объясняет сердечно-сосудистые осложнения (ОНМК, ИМ) у 5 больных АГ, у 2 из них АГ сочеталась с ИБС.

Высокий риск развития ССО у пациенток с ОА при ожирении объясняет важность лечения АГ с достижением целевых цифр АД. Результаты исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PeterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation) фиксированную комбинацию индапамида и периндоприла (Нолипрел форте®, Лаборатории Сервье, Франция) позволяют считать оптимальным способом коррекции АГ у больных ОА с метаболическими нарушениями для снижения риска смерти от сердечно-сосудистых катастроф [28-30].

Таким образом, у большинства обследованных больных ОА были диагностированы сопутствующие заболевания. В коморбидном фоне пациенток с ОА доминировали ССЗ и ожирение, имеющие общие патофизиологические механизмы. Наиболее распространенной кардиоваскулярной проблемой была АГ, которая чаще всего встречалась у больных ОА при ИМТ > 30 кг/м². Ожирение у женщин с ОА сопровождалось повышением кардиометаболического риска за счет формирования кластера факторов — ИР, снижения ХС ЛВП, повышения ТГ и СРБ. Следовательно, течение ОА у женщин с ожирением характеризуется значительными альгофункциональными изменениями, ухудшающими качество жизни этой группы больных, а также способствует прогрессированию атерогенеза и повышает кардиометаболический риск развития сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

1. Насонова В.А. Проблема ОА в начале XI века. Cons Med 2000; 2(6): 244-8.
2. Dahaghin SM, Dierma-Zeinstra A. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. Annals of the Rheumatic Dis 2007; 66: 916-20.
3. Adler A, Stratton IM, Neil H, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 412-9.
4. Ciccutini FM, Teichtahl AJ, Weuka AF, et al. The relationship between body composition and knee cartilage volume in healthy middle-aged subjects. Arthr & Rheumat 2005; 52(2): 461-7.
5. Lau DC, Dhillon B, Yan H, et al. Adipokines: Molecular links between obesity and atherosclerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288(5): 2031-41.
6. Dandona P, Aljada A, Chaudhury A, et al. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. Circulation 2005; 111: 1448-54.
7. Метаболический синдром. Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е.Ройтберга. Москва "МЕД-пресс-информ" 2007; 83-103.
8. Aspden RM, Scheven BA, Hutchison JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. Lancet 2001; 7; 357 (9262): 1118-20.
9. Зубарев А.В. Диагностический ультразвук. Костно-мышечная система. Москва, ООО "Фирма Стром" 2002; 136 с.
10. Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. Biochemie 2004; 86(11): 779-84.
11. Felson DT, Goggins J, Niu J, et al. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. Arthritis Rheum 2004; 50(12): 3904-9.
12. Wellen K, Hotamisligil G. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005; 115: 1111-9.
13. Eckel RH. Obesity and metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-28.

14. Behre CJ, Fagerberg B. The reciprocal association of adipocytokines with insulin resistance and C-reactive protein in clinically healthy men. *Metabolism Clin Exper* 2005; 54: 439-44.
15. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Москва "ВИДАР" 1997; 6: 388 с.
16. Edward TH. CPB as a Mediator of Disease. *Circulation* 2004; 109: 2211-4.
17. Kumar N, Marshall NJ, Neely D, et al. CRP levels are raised in patients with longstanding osteoarthritis when compared with normal controls. *Rheumatology* 2004; 43(Suppl. 2): 69.
18. Ridker PM, Wilson P. Should C-Reactive Protein Be Added to Metabolic Syndrome and to Assessment of Global Cardiovascular Risk? *Circulation* 2004; 109: 2818-25.
19. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144(6): 2195-200.
20. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696-8.
21. Clay F, Semenkovich. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1813-21.
22. Pincus T, Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Sessions. San Diego, California.
23. Ruotolo G, Howard B, Robbins D. Dyslipidemia of obesity 2003. Chapter 10.
24. Fernandes-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome. *Endocrine Rev* 2003; 24(3): 278-301.
25. Hanter DJ, Nin J, Zhang G, et al. Knee height, knee pain and knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(5): 1418-23.
26. Dandona P, Ajada A, Chaudhury A, et al. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
27. Grundy SM. Inflammation, Hypertension, and Metabolic Syndrome. *JAMA* 2003; 290(22): 2945.
28. Haffner SM, Cassells HB. Metabolic syndrome — a new risk factor of coronary heart disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003; 5: 359-70.
29. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. Москва "Рефарм" 2004; 141 с.
30. Rocchini AR. Obesity Hypertension. *Am J Hypert* 2002; 15: 50S-2.

Поступила 02/04-2009

Особенности влияния розувастатина на системный окислительный стресс, эндогенное воспаление и основные факторы неоангиогенеза у больных атеросклерозом

Ю.В. Щукин*, Е.И. Селезнев, В.А. Дьячков, Е.А. Медведева, Е.А. Суркова, А.Е. Рябов

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет». Самара, Россия

Rosuvastatin effects on systemic oxidative stress, endogenous inflammation and main neoangiogenesis factors in patients with atherosclerosis

Yu.V. Shchukin*, E.I. Seleznev, V.A. Dyachkov, E.A. Medvedeva, E.A. Surkova, A.E. Ryabov

Samara State Medical University. Samara, Russia

Цель. Изучить особенности влияния розувастатина на окислительный стресс (ОС), эндогенное воспаление и процесс неоангиогенеза у больных с распространенным атеросклерозом (РА).

Материал и методы. В исследование включены 46 больных (средний возраст $56,5 \pm 2,2$ года) с РА, которые были распределены на 2 равнозначные группы по клинико-инструментальным данным. Больным I группы ($n=24$) назначали стандартную терапию, а пациенты II группы ($n=22$) дополнительно к стандартной терапии принимали розувастатин в дозе 10 мг/сут. Больным определяли показатели липидного профиля сыворотки (СК), окисляемость *in vitro* ионами меди цельной СК и липопротеиды высокой плотности (ЛВП), концентрации 3-нитротирозина (3-НТ), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), активность секреторной фосфолипазы A_2 типа IIA (секФЛА $_2$ -IIA), уровень факторов VEGF и PIGF.

Результаты. Лечение розувастатином в умеренных дозах вызывало достоверное уменьшение окисляемости СК и ЛВП на 34% ($p<0,01$) и 37% ($p<0,05$), соответственно, снижение содержания 3-НТ – на 26% ($p<0,05$), вчСРБ – на 35% ($p<0,05$), ИЛ-6 – на 26% ($p<0,05$), активности секФЛА $_2$ -IIA – на 27% ($p<0,05$), уменьшение содержания VEGF – на 28% ($p<0,05$) и PIGF – на 43,5% ($p<0,05$).

Заключение. Уровень 3-НТ и активность секФЛА $_2$ -IIA наряду с вчСРБ являются эффективными маркерами системного ОС и эндогенного воспаления у больных с РА.

Ключевые слова: атеросклероз, розувастатин, окислительный стресс, эндогенное воспаление, неоангиогенез.

Aim. To investigate rosuvastatin effects on oxidative stress (OS), endogenous inflammation and neoangiogenesis process in patients with systemic atherosclerosis (SA).

Material and methods. In total, 46 SA patients (mean age $56,5 \pm 2,2$ years) were divided into two groups, comparable by clinical and functional parameters. Group I ($n=24$) received standard therapy, while Group II ($n=22$) was administered standard therapy plus rosuvastatin (10 mg/d). In all participants, serum lipid profile, *in vitro* Cu-ion oxidation of serum and high-density lipoproteins (HDL), concentrations of 3-nitrotyrosine (3-NT), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), and interleukin-6 (IL-6), activity of secretory phospholipase A_2 Type IIA (secPHLA $_2$ -IIA), and VEGF and PIGF factor levels were measured.

Results. Moderate doses of rosuvastatin significantly decreased serum and HDL oxidation – by 34% ($p<0,01$) and 37% ($p<0,05$), respectively. They also reduced the levels of 3-NT by 26% ($p<0,05$), hs-CRP – by 35% ($p<0,05$), and IL-6 – 26% ($p<0,05$). SecPHLA $_2$ -IIA activity decreased by 27% ($p<0,05$), VEGF level – by 28% ($p<0,05$), and PIGF level – by 43,5% ($p<0,05$).

Conclusion. 3-NT and hs-CRP levels, together with secPHLA $_2$ -IIA activity, could be effective markers of systemic OS and endogenous inflammation in SA patients.

Key words: Atherosclerosis, rosuvastatin, oxidative stress, endogenous inflammation, neoangiogenesis.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: samgmu_pt@mail.ru.

Тел.: (8462) 76-77-95

[Щукин Ю.В. (*контактное лицо) – заведующий кафедрой пропедевтической терапии, Е.И. Селезнев – ассистент кафедры, В.А. Дьячков – доцент кафедры, Е.А. Медведева – аспирант кафедры, Е.А. Суркова – ассистент кафедры, А.Е. Рябов – доцент кафедры].

Известно, что в патогенезе атеросклероза и процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ) существенное значение имеют окислительный стресс (ОС) и эндогенное воспаление [1,2]. ОС сопровождается образованием окисленно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (омЛНП), которые способны образовывать пенистые клетки и вызывать аутоиммунные реакции. ОмЛНП и содержащие их иммунные комплексы стимулируют секрецию моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов — фактор некроза опухоли- α , интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), ИЛ-6, что, в свою очередь, провоцирует адгезию лейкоцитов и увеличивает прокоагулянтный потенциал эндотелиальных клеток [3]. ОмЛНП, ингибируя выделение эндотелием тканевого активатора плазминогена и активность NO-синтазы, снижают фибринолитическую активность крови и синтез простациклина, чем усиливают риск тромбообразования [4]. Развивающийся при атеросклерозе воспалительный процесс, а также активация металлопротеиназ, разрушающих коллагеновую основу фиброзной капсулы, ведет к нестабильности АБ и способствует ее повреждению [5].

В последние годы установлено, что в структуре АБ активно идет процесс новообразования сосудов или неоангиогенеза, способствующий ее прогрессированию, сопровождаясь кровоизлияниями и дестабилизацией [6]. Неоангиогенез контролируется различными факторами, среди которых важное место занимает семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF), включающее VEGF, VEGF-B, плацентарный фактор роста (PlGF), VEGF-C, VEGF-D и их рецепторы VEGFR-1, 2, 3. Из них наибольшее физиологическое, патогенетическое и клиническое значения имеют факторы VEGF и PlGF [7]. Однако процессы регуляции названных факторов роста и участие их при атеросклерозе остаются недостаточно изученными.

В настоящее время для стабилизации атеросклеротического процесса нет альтернативы ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, которые кроме гиполипидемического обладают разнообразными плейотропными эффектами, включая мощные антиокислительное и противовоспалительное действия [8]. В последние годы интенсивно изучаются антиатерогенные свойства розувастатина, препарата последнего поколения, который по своим липид-снижающим характеристикам значительно превосходит другие статины, включая аторвастатин [9]. В исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) двухлетний прием розувастатина привел к статистически достоверному замедлению скорости увеличения толщины интима-медиа сонных артерий при субклиническом атеросклерозе [10]. Вместе с тем, особенности молекулярных механизмов плейотропных эффектов розувастатина и, в частности противовоспалитель-

ного, антиокислительного, а также его влияния на неоангиогенез с применением новых маркеров этих состояний остаются малоизученным, но в итоге могут позволить разработать наиболее эффективные схемы его применения.

Цель работы — изучить особенности влияния розувастатина на состояние ОС, эндогенного воспаления и процесс неоангиогенеза у больных с распространенным атеросклерозом (РА).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 46 больных (средний возраст $56,5 \pm 2,2$ года) с РА, который диагностирован на основании результатов клинического и ультразвукового исследований — доплерография артерий брахиоцефальной зоны, восходящей и брюшной аорты, артерий нижних конечностей, на аппарате Logic-5 (США). Все больные перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ), стабильная стенокардия напряжения II и III функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов наблюдалась у 38 (82%) больных, артериальная гипертензия (АГ) — у 9 (19%), у 30 (65%) больных отмечены стенозы артерий брахиоцефального русла и у 26 (56%) — стенозы артерий нижних конечностей. Все пациенты были распределены на 2 равнозначные по клинико-инструментальным данным группы. Больным I группы ($n=24$) назначали стандартную терапию — антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы и нитраты по показаниям. Пациенты II группы ($n=22$) дополнительно к стандартной терапии принимали розувастатин (Крестор, АСТРА ЗЕНЕКА, Великобритания) в дозе 10 мг/сут. Розувастатин назначали больным с учетом противопоказаний и уровня активности печеночных ферментов. Период наблюдения составил 12 недель.

Биохимические исследования включали определение показателей липидного профиля (ЛП) сыворотки — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛНП и высокой плотности (ХС ЛВП), коэффициент атерогенности (КА), а также метаболитов и регуляторов свободно-радикального окисления (СРО). В сыворотке крови (СК) определяли окисляемость *in vitro* ионами меди цельной СК (окСК) и ЛВП [11,12], концентрацию нового маркера ОС — 3-нитротирозина (3-НТ). Состояние эндогенного воспаления оценивали по изменениям высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), ИЛ-6, секреторной фосфолипазы A_2 типа IIА (секФЛА $_2$ -IIА). О состоянии неоангиогенеза судили по уровню в крови факторов VEGF и PlGF. Содержание вчСРБ (набор фирмы Biomerica), ИЛ-6 (набор фирмы Biosource), секФЛА $_2$ -IIА (набор фирмы BCM Diagnostics), 3-НТ (набор фирмы HBT), VEGF и PlGF (наборы фирмы BCM Diagnostics) определяли иммуноферментным методом на медицинском анализаторе УНИПЛАН (Россия). Исследования проводили до (исходный уровень) и после лечения. Для сравнения были обследованы 26 здоровых лиц (ГК), средний возраст $48,5 \pm 2,5$ года.

При статистическом анализе полученных результатов использовали пакет прикладных программ “STATISTICA 6,0”. Достоверность различий рассчитывали с помощью *t*-критерия Стьюдента. При обработке данных применяли парный корреляционный анализ по Спирмену.

Таблица 1

Показатели ЛП СК у больных при лечении розувастатином

Группы	ГК (n=26)	I группа (n=24)		II группа (n=22)	
Показатели		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС (ммоль/л)	4,8±0,27	6,65±1,048*	6,20±0,44	6,80±0,51*	4,27±0,37**
ТГ (ммоль/л)	1,41±0,15	1,98±0,16	1,92±0,20	2,11±0,16*	1,60±0,13**
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,09±0,25	4,76±0,32*	4,66±0,19	4,74±0,35*	2,38±0,25**
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,20±0,08	0,99±0,07	1,03±0,08	1,05±0,08	1,17±0,09

Примечание: * — наличие достоверности различий по сравнению с ГК; ** — наличие достоверности различий по сравнению со значениями до лечения.

Результаты

У пациентов обеих групп по сравнению с лицами ГК наблюдалась гиперхолестеринемия (ГХС) с повышением концентрации в СК ОХС и ХС ЛНП, уровень же ТГ оказался лишь умеренно увеличенным (таблица 1). Под влиянием лечения розувастатином содержание ОХС и ХС ЛНП у больных II группы снизилось на 38% ($p<0,05$) и 49,8% ($p<0,01$), соответственно, а ХС ЛВП возрос на 11% ($p>0,05$). При этом побочные явления, а также увеличение уровня печеночных трансаминаз отсутствовали. В I группе значимой динамики показателей ЛП не наблюдалось (таблица 1).

Окисляемость *in vitro* ионами меди суммарной фракции липопротеидов в составе цельной СК и ЛВП у больных обеих групп РА были значительно повышенными (таблица 2). Терапия розувастатином достоверно снизила окСК и ЛВП на 34% ($p<0,01$) и 37% ($p<0,05$), соответственно. У пациентов I группы достоверных изменений этих показателей в процессе наблюдения не отмечено (таблица 2). Лечение розувастатином привело к уменьшению в плазме уровня клеточного маркера ОС протеин-связанного 3-НТ (исходно повышенного у больных обеих групп) на 26% ($p<0,05$), тогда как у пациентов I группы (таблица 2) этот показатель недостоверно снизился на 10% ($p>0,05$).

Эндогенное воспаление в обеих группах исходно характеризовалось достоверным повышением содержания его маркеров — вЧСРБ и ИЛ-6 (таблица 3). У пациентов II группы при лечении розувастатином снизились уровни СРБ на 35% ($p<0,05$) и ИЛ-6 на 26% ($p<0,05$). У больных I и II групп активность секФЛА₂—ПА была значительно повышена (таблица 3) и положительно коррелировала с содержанием вЧСРБ ($r_1=0,46$, $p=0,031$; $r_2=0,48$, $p=0,028$ соответственно) и 3-НТ ($r_1=0,38$, $p=0,041$; $r_2=0,43$, $p=0,022$ соответс-

твенно). Эффективность противовоспалительного действия розувастатина подтверждалась динамикой активности секреторной фосфолипазы А₂—ПА (таблица 3). После лечения активность этого фермента у больных II группы уменьшилась на 27% ($p<0,05$), а у больных I группы достоверно не изменилась.

У больных обеих групп с РА было отмечено по сравнению с ГК умеренное, но достоверное повышение базального содержания в плазме обоих факторов неангиогенеза (таблица 4). При этом имела место слабая положительная парная корреляция VEGF и PIGF с уровнями вЧСРБ и ИЛ-6, но ее величина с секФЛА₂—ПА была выше и составила $r=0,45$ ($p=0,035$) и $r=0,48$ ($p=0,030$), соответственно. Также положительная достоверная парная корреляция наблюдалась между исследуемыми факторами неангиогенеза и маркерами ОС, а именно VEGF и окСК ($r=0,54$, $p=0,016$); PIGF и окСК ($r=0,46$, $p=0,029$); VEGF и 3-НТ ($r=0,55$, $p=0,019$); PIGF и 3-НТ ($r=0,50$, $p=0,015$). После лечения пациентов розувастатином содержание VEGF достоверно уменьшилось на 28% ($p<0,05$), а PIGF — на 43,5% ($p<0,05$), причем эти изменения концентраций факторов роста также достоверно коррелировали с активностью секФЛА₂—ПА, 3-НТ и окСК.

Обсуждение

Высокий уровень гипополипидемического эффекта розувастатина, полученный в настоящей работе, соответствует результатам других исследований. Очевидно, что выраженное антиатерогенное действие препарата не может быть полностью реализовано без подавления процессов эндогенного воспаления и системного ОС. В исследовании изучены некоторые механизмы этих эффектов.

Обнаружено, что розувастатин частично ингибировал окисляемость суммарной фракции

Таблица 2

Окисляемость сыворотки, ЛВП и содержание 3-НТ в крови больных при лечении розувастатином

Группы	ГК (n=26)	I группа (n=24)		II группа (n=22)	
Показатели		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
окСК (нМ/мл)	70,5±3,6	120±7,5*	104±8,1	126±8,5*	83±5,8**
окЛВП (нМ/мл)	8,3±1,35	14,5±1,47*	13,1±1,42	15,1±1,61*	9,5±1,23**
3-НТ (нМ/мл)	1,65±0,14	2,55±0,20*	2,30±0,18	2,62±0,21*	1,95±0,17**

Примечание: * — наличие достоверности различий по сравнению с ГК; ** — наличие достоверности различий по сравнению со значениями до лечения.

Таблица 3

Содержание вчСРБ, ИЛ-6 и секФЛА₂ в плазме крови больных при лечении розувастатином

Группы	ГК (n=26)	I группа (n=24)		II группа (n=22)	
Показатели		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
вчСРБ (мг/мл)	1,1±0,12	3,9±0,28*	3,3±0,25	4,0±0,29*	2,6±0,24**
ИЛ-6 (пг/мл)	5,5±0,53	8,3±0,78*	7,5±0,71	8,5±0,80*	6,3±0,58**
секФЛА ₂ (пг/мл)	490±57	870±95*	815±90	910±105*	665±72**

Примечание: * – наличие достоверности различий по сравнению с ГК; ** – наличие достоверности различий по сравнению со значениями до лечения.

липопротеидов в составе цельной СК. Это можно связать со значительным снижением в процессе лечения ЛНП – основного субстрата окисления [13]. Вместе с тем в серии работ отечественных авторов, обобщенных в публикации [14] показано, что терапия различными статинами (но не розувастатином) сопровождалась значительным накоплением перекисных соединений в составе ЛНП. Это связано, согласно данным указанных авторов, подавлением синтеза антиокислителя – восстановленной формы коэнзима Q₁₀. Очевидно, что выраженное влияние статинов на другие про- и антиокислительные системы перекрывает их отрицательное влияние на продукцию коэнзима Q₁₀ [15]. Один из таких механизмов может быть связан с ингибирующим воздействием розувастатина на активность секФЛА₂–ПА, гиперфункция которой сопровождается повышением содержания продуктов перекисаации в ЛНП и окислительной модификацией их фосфолипидов [16]. Снижение активности секФЛА₂–ПА наблюдалось также и при лечении аторвастатином больных с атеросклерозом [17].

В работе было отмечено достоверное уменьшение при терапии розувастатином исходно повышенной у больных с РА окисляемости ЛВП. Известно, что по выполняемой роли ЛВП являются антагонистами ЛНП, удаляя избыточный ХС из клеточных мембран [11]. Причем окисленные ЛВП в значительной степени теряют эту способность, что связывают с недостаточностью фермента параоксоназы [18]. Повышенная активность секФЛА₂–ПА также содействует окислению ЛВП и усиливает их катаболизм [16]. Розувастатин, частично ингибируя данный фермент и активируя параоксоназу [19], способствует восстановлению функции ЛВП. В работе представлена гипотеза, что ЛВП через фосфатидилинозитол-3-киназный/АКТ сигнальный путь (путь, в котором участвует фермент киназа, ассоциированная с фактором роста – growth-factor-associated kinase) способны реактивировать фермент эндотелиальных клеток теломеразу, что сопряжено с увеличением выработки в них NO и уменьшением активности ОС [20]. Это может являться новым механизмом антиатерогенного эффекта ЛВП, замедляющего также процессы старения эндотелиальных клеток.

Статинотерапия при атеросклерозе (аторвастатин, симвастатин) сокращает образование супероксиданионрадикала в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что сопряжено с уменьшением синтеза нитратных окислителей, и вызывает снижение концентрации в крови продукта окисления белков 3-НТ [21]. Такой эффект прослеживался у больных при назначении гидрофильного розувастатина, что позволяет судить о существенном ингибирующем действии препарата на процессы окисления белковых структур.

Известно, что эндогенное воспаление играет существенную роль в патогенезе атеросклероза [22]. В настоящей работе это нашло подтверждение в достоверном повышении в крови у больных РА уровней вчСРБ и ИЛ-6, а также активности секФЛА₂–ПА. Провоспалительное действие данного фермента, очевидно, связано со способностью освобождать из клеточных мембран свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды, являющиеся предшественниками таких медиаторов воспаления, как простагландины, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов [23]. Наличие достоверной положительной корреляции между активностью секФЛА₂–ПА, концентрацией вчСРБ и 3-НТ в исследовании указывает на тесные связи реакций эндогенного воспаления и ОС в патогенезе атеросклероза. Достоверное снижение содержания вчСРБ, ИЛ-6 и активности секФЛА₂–ПА у больных при лечении розувастатином свидетельствует о развитии отчетливого противовоспалительного эффекта уже при использовании умеренных доз препарата.

В этой работе у больных обеих групп РА обнаружено достоверное повышение в плазме крови исходного содержания VEGF и PIGF. Есть данные, что их концентрация в плазме увеличивается только при ишемии различных тканей, включая нестабильную стенокардию и ИМ, но при стабильном течении стенокардии этого не происходит [24]. Недавно было показано, что у больных с полной одиночной окклюзией коронарной артерии и стабильном течении стенокардии с наличием видимых при коронароангиографии коллатералей уровни VEGF и PIGF были значительно выше, чем у подобной группы больных, но без видимых коллатералей [25]. У пациентов с каротидным атеросклерозом и соответствующей кли-

Таблица 4

Содержание факторов роста VEGF и PIGF в плазме крови больных при лечении розувастатином

Группы	ГК (n=26)	I группа (n=24)		II группа (n=22)	
Показатели		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
PIGF (пг/мл)	15,9±1,83	28,5±3,04*	25,1±2,73	29,7±3,21*	16,8±2,44**
VEGF (пг/мл)	151,3±13,7	218,5±22,3*	197,5±18,7	229,6±24,7*	165,1±15,5**

Примечание: * — наличие достоверности различий по сравнению с ГК; ** — наличие достоверности различий по сравнению со значениями до лечения.

нической симптоматикой уровень PIGF оказался достоверно выше, чем у больных без клинических проявлений, причем содержание PIGF прямо коррелировало с концентрацией маркеров воспаления вЧСРБ и лигандом CD-40 [26]. Отмечено, что при изолированной ГХС независимо от наличия или отсутствия признаков атеросклероза уровень VEGF был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц [27]. Таким образом, клиническая интерпретация феномена гиперэкспрессии факторов VEGF и PIGF у больных с атеросклерозом остается сложной и нерешенной, что делает необходимым поиск новых молекулярных механизмов этого феномена.

Установлена достоверная прямая корреляция между содержанием VEGF и PIGF с уровнем окисляемости СК, концентрацией 3-НТ и активностью секФЛА₂—ПА — маркерами и медиаторами ОС. Ранее было показано, что даже минимальные количества омЛНП посредством экспрессии лектин-подобных рецепторов-1 (LOX-1) индуцируют фермент эндотелиальных клеток никотинамидадениннуклеотид фосфат (восстановленный)-оксидазу (NAD (P) Н-оксидазу) (gp91phox и p47phox субъединицы) [28]. Это сопряжено с активацией митоген-активируемой протеинкиназы (p38 и p44/42 компонентов) и ядерного (нуклеарного) фактора карраВ (NF-карраВ), что в итоге приводит к экспрессии VEGF и стимуляции неоангиогенеза. В АБ содержатся также окисленные фосфолипиды, которые стимулируют неоангиогенез через экспрессию VEGF, ИЛ-8 и циклооксигеназы-2 [29]. Другие факторы ОС — супероксиданионрадикал и, особенно, перекись водорода вызывают гиперэкспрессию субъединицы p22phox NAD(P) Н-оксидазы эндотелиальных клеток, что связано с выделением высоких уровней VEGF и матриксных протеаз [30]. Активные формы кислорода и пероксинитрит активируют фермент ядра эндотелиальных клеток поли-(аденозиндифосфат-рибозо)-полимеразу и молекулы STAT-3 (signal transducer and activator transcription), что в итоге также приводит к экспрессии семейства VEGF [31].

После лечения розувастатином отметили достоверное снижение содержания у больных

VEGF и PIGF. Аналогичный результат в отношении VEGF при терапии розувастатином был получен ранее [32]. Причем изменения данных факторов достоверно коррелировали с динамикой маркеров ОС и эндогенного воспаления — окСК, 3-НТ, секФЛА₂—ПА. Это свидетельствует об ингибировании статином проангиогенных окисленных липопротеидов, активности нитрооксидативного стресса, активных форм кислорода и секФЛА₂—ПА, что способствует существенному снижению экспрессии в эндотелиальных клетках главных факторов роста — VEGF, PIGF, а, следовательно, уменьшению неоангиогенеза в АБ, замедлению ее прогрессирования и повышению стабильности.

Таким образом, уровень 3-НТ и активность секФЛА₂—ПА наряду с вЧСРБ являются эффективными маркерами системного ОС и эндогенного воспаления у больных с РА и имеют прямые корреляционные связи с основными маркерами неоангиогенеза — факторами VEGF и PIGF. Лечение розувастатином в умеренных дозах достоверно уменьшает эндогенное воспаление, проявления ОС и неоангиогенеза путем подавления активности нитрооксидативного ОС, а также частичного ингибирования эффективности действия секФЛА₂—ПА, снижения содержания вЧСРБ и ИЛ-6.

Выводы

У больных с РА розувастатин кроме выраженного гиполипидемического действия достоверно оказывает влияние на процессы эндогенного воспаления, системного ОС и факторы неоангиогенеза VEGF и PIGF.

В механизмах антиокислительного и антиангиогенного эффектов розувастатина участвуют факторы подавления проокислительного действия секФЛА₂—ПА, а также уменьшения выработки в клетках нитратных окислителей.

Реализация противовоспалительного действия розувастатина связана со снижением содержания цитокинов — индукторов воспаления (ИЛ-6), а также с ингибированием провоспалительного эффекта секФЛА₂—ПА.

Литература

1. Stoll G, Benzus M. Inflammation and atherosclerosis; novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006; 37: 1923-32.
2. Ланкин В.З., Лисина А.О., Арзамасцева Н.Е. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюлл эксперим биол мед* 2005; 140(7): 48-51.
3. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 7A-11.
4. Dart A, Chin-Dusting J. Lipids and endothelium. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 308-22.
5. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 2006; 11: 1969-1701.
6. Шевченко О.П., Мишнев О.П. Ишемическая болезнь сердца. Москва "Реафарм" 2005; 416 с.
7. Tammela T, Enholm B, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovascular Res* 2005; 5: 550-63.
8. Васюк Ю.А., Атрошенко Е.С., Ющук Е.Н. Плейотропные эффекты статинов — данные фундаментальных исследований. *Сердце* 2006; 5(5): 228-37.
9. Mc Kenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving lipid goals: result from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689-98.
10. Crouse JR, Raichien JS, Evans GW, et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
11. Дриницина С.В., Торховская Т.И., Азизова О.А. и др. Взаимосвязь между окислительной устойчивостью и холестеринацепторной способностью липопротеидов высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2004; 5: 36-9.
12. Сыркин А.Л., Азизова О.А., Дриницина С.В. и др. Связь между тяжестью стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной модификации липидов у больных ишемической болезнью сердца. *Клин мед* 2001; 1: 38-42.
13. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск 2008; 282 с.
14. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.Н. и др. Механизмы окислительной модификации липопротеинов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессах. *Биохимия* 2007; 72(10): 1330-41.
15. Дриницина С.В., Затеищikov Д.А. Антиоксидантные свойства статинов. *Кардиология* 2005; 45(4): 65-72.
16. Burton CA, Patel S, Mundt S, et al. Biological effects of secretory phospholipase A (2) group II A on lipoproteins and in atherogenesis. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 383-93.
17. Пиркова А.А., Самойлова Е.В., Амелюшкина В.А. и др. Влияние терапии аторвастатином на уровень секреторной фосфолипазы A₂ группа II A и модификацию липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2007; 4: 37-40.
18. Aviram M, Rosenblat M, Bisgater CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
19. Kural BV, Orem C, Uydu HA, et al. The effects of lipid-lowering therapy on paraoxonase activities and their relationships with the oxidant-antioxidant system in patients with dyslipidemia. *Coron Artery Dys* 2004; 15: 277-83.
20. Pu DR, Liu L. HDL slowing down endothelial progenitor cells senescence: a novel anti-atherogenic property of HDL. *Med Hypotheses* 2008; 70: 338-42.
21. Shishchbor MI, Aviles RJ, Brennan ML, et al. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA* 2003; 292: 1675-80.
22. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
23. Hurt-Camejo E, Camejo G, Peilot H, et al. Phospholipase A₂ in vascular disease. *Circ Res* 2001; 89: 298-304.
24. Шевченко А.О., Шевченко О.П., Орлова О.В., Туликов М.В. Неогенез и коронарный атеросклероз: диагностическое значение нового биохимического маркера — плацентарного фактора роста PIGF — у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2006; 11: 9-15.
25. Briguori C, Testa U, Colombo A, et al. Relation of various plasma growth factor levels in patients with stable angina pectoris and total occlusion of a coronary artery to the degree of coronary collaterals. *Am J Cardiol* 2006; 98: 424-5.
26. Pilarezyk K, Sattler KJ, Galili O, et al. Placenta growth factor expression in human atherosclerotic carotid plaques is related to plaque destabilization. *Atherosclerosis* 2008; 196: 333-40.
27. Skaletz-Rosowski A, Walsh K. Statin therapy and angiogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(6): 599-603.
28. Abhijit Dandapat, Changping H.U., Liuqin Sun, Jawahar L. Mehta. Small concentration of ox LDL induce capillary tube formation from endothelial cells via LOX-1 dependent redox-sensitive pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2435-42.
29. Bochkov VN, Philippova M, Oskolkova O, et al. Oxidized phospholipids stimulate angiogenesis via autocrine mechanisms, implicating a novel role for lipid oxidation in the evolution of atherosclerotic lesions. *Circ Res* 2006; 99: 900-8.
30. Khatri JJ, Johnson C, Magid R. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation* 2004; 109: 520-5.
31. Pacher P, Szabo C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in cardiovascular disease: the therapeutic potential of PARP inhibitors. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25: 235-60.
32. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Масенко В.П. и др. Влияние терапии розувастатином и реваскуляризации миокарда на ангиогенез у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2007; 11: 4-8.

Поступила 11/03-2009

Возможности лечения резистентной артериальной гипертензии с использованием аппарата ДиаДЭНС-Кардио

Г.А. Свинцова, Н.Х. Багманова*, Ю.В. Котовская, М.В. Умникова, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

DiaDENS-Cardio potential in resistant arterial hypertension treatment

G.A. Svintsova, N.Kh. Bagmanova*, YuV. Kotovskaya, M.V. Umnikova, Zh.D. Kobalava

Russian People's Friendship University. Moscow, Russia

Цель. Изучить возможности улучшения контроля артериального давления (АД) с использованием нового способа чрескожной электронейростимуляции рефлексогенных зон короткими импульсами тока — ДиаДЭНС-Кардио у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), неконтролируемой на фоне трехкомпонентной терапии.

Материал и методы. Проведено плацебо-контролируемое исследование антигипертензивного эффекта аппарата ДиаДЭНС-Кардио у 60 больных АГ, находящихся на регулярной трехкомпонентной антигипертензивной терапии и не достигших целевого АД <140/90 мм рт.ст. АД контролировали, используя самоконтроль АД (СКАД) и суточное мониторирование АД (СМАД).

Результаты. Выявлено снижение систолического АД ко вторым суткам в группах активного использования аппарата ДиаДЭНС-Кардио по данным СКАД — $123,4 \pm 5,4$ vs $144,9 \pm 7,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), и СМАД — $125,8 \pm 4,9$ vs $147,1 \pm 11,7$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, использование аппарата ДиаДЭНС-Кардио у пациентов с рефрактерной АГ позволяет существенно улучшить контроль АД.

Ключевые слова: комплементарная и альтернативная медицина, антигипертензивная эффективность ДиаДЭНС-Кардио, акупунктура точки Нэй-Гуань, динамика артериального давления.

Aim. To investigate a new technique of transcutaneous electro-neurostimulation of reflexogenic zones by short-impulse current (DiaDENS-Cardio) as a potential method to improve blood pressure (BP) control in patients with arterial hypertension (AH) uncontrolled by three-component therapy.

Material and methods. A placebo-controlled study of DiaDENS-Cardio device included 60 AH patients, receiving regular three-component antihypertensive therapy but failing to achieve the target BP level <140/90 mm Hg. BP was self-measured (SMBP) and monitored for 24 hours (24-hour BPM).

Results. Systolic BP decreased after two days of DiaDENS-Cardio therapy, as demonstrated by SMBP ($123,4 \pm 5,4$ vs. $144,9 \pm 7,4$ mm Hg; $p < 0,05$) and 24-hour BPM ($125,8 \pm 4,9$ vs. $147,1 \pm 11,7$ mm Hg; $p < 0,05$).

Conclusion. DiaDENS-Cardio therapy significantly improved BP control in patients with resistant AH.

Key words: complementary and alternative medicine, antihypertensive effectiveness of DiaDENS-Cardio therapy, Ney-Guan acupuncture, blood pressure dynamics.

Достижение и поддержание стабильного контроля артериального давления (АД) играют важнейшую роль в снижении сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией (АГ). Значимый вклад в улучшение контроля АД наряду с медикаментозной терапией вносят немедикаментозные методы лечения [1]. В последние годы все большее внимание привлекает использование

нетрадиционных методов снижения АД наряду с лекарственной терапией. Предполагают, что такой подход может стать начальным этапом для пациентов с лабильными формами АГ и снизить фармакологическую нагрузку. Среди нетрадиционных методов лечения вызывают интерес рефлексотерапия, акупунктура, массаж, лечение травами [2]. Ауторегуляторные механизмы сердца и кровеносных

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: Kotovskaya@bk.ru

[Г.А.Свинцова — аспирантка кафедры пропедевтики внутренних болезней, Н.Х.Багманова (*контактное лицо) — ассистент кафедры, М.В.Умникова — ассистент кафедры терапии, Ю.В.Котовская — профессор кафедры, Ж.Д.Кобалава — заведующая кафедрой].

сосудов постоянно контролируются центральной нервной системой (ЦНС). Снижение АД обусловлено воздействием на симпатическую нервную систему (СНС), что, в свою очередь, определяет уровень норадреналина в моноаминэргических ядрах ствола мозга [3,4]. Направленность эффекта зависит от выбора конкретных точек и от интенсивности воздействия. Слабое воздействие снижает, а интенсивное усиливает секрецию катехоламинов надпочечниками [5]. Было показано, что акупунктура при гиперкинетическом типе кровообращения снижает минутный объем (МО) и несколько повышает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), но в пределах нормальных значений [2]. При гипокINETическом типе кровообращения снижалось ОПСС и незначительно увеличивался МО [6]. Была продемонстрирована синхронизация сдвигов биопотенциалов при акупунктуре по данным электроэнцефалограмм (ЭЭГ) — замедление частоты и увеличение амплитуды, что было расценено как проявление инактивирующих воздействий ретикуляторной формации ствола мозга на кору мозга и повышение адаптационных возможностей ЦНС [7].

Таким образом, акупунктура может оказывать благоприятный эффект благодаря механизму, способствующему регулированию нервной активности в нескольких отделах головного мозга, тем самым снижая влияние гиперсимпатикотонии на сердце и сосуды.

Однако широкое использование иглоукалывания ограничивают ряд позиций: инвазивность метода; необходимость проведения процедуры только врачом узкой специальности; трудности при акупунктурной локализации. Наконец, иглоукалывание противопоказано беременным, при нарушении функций печени, почек, вирусных и грибковых заболеваниях и пациентам с лабильной нервной системой [8].

Динамическая электростимуляция (ДЭНС) — новый способ чрескожной электростимуляции (ЧЭНС), заключающийся в воздействии на рефлексогенные зоны коротких импульсов тока [9,10]. Механизм антигипертензивного эффекта обусловлен нормализующим влиянием ДЭНС на вегетативный тонус. Курс лечения аппаратом ДиаДЭНС-Кардио составляет 15 процедур 2 раза в день по 6-10 мин воздействия на биологически активную точку Нэй-Гуань в области запястья переменным электрическим током с частотами 9,2 Гц и 77,10 Гц.

Цель — изучить возможности улучшения контроля АД с использованием аппарата ДиаДЭНС-Кардио у пациентов с АГ, не достигших целевых уровней АД на регулярной трехкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы

Исследование было плацебо-контролируемым, перекрестным, односторонним, слепым (пациент не знал,

получал ли он активный аппарат или аппарат плацебо).

В исследование включены 60 пациентов, среди них 28 мужчин с АГ в возрасте 25-70 лет, находящихся на регулярной АГТ в амбулаторных условиях. Все пациенты получали эналаприл 20 мг/сут., гидрохлоротиазид 25 мг/сут., метопролол в максимально переносимой дозе.

В исследовании не участвовали пациенты с имплантированным кардиостимулятором, тяжелой сопутствующей патологией: хронической сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА); со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин; перенесенным острым инфарктом миокарда, острыми нарушениями мозгового кровообращения, тяжелыми нарушениями ритма, новообразованиями, острыми вирусными заболеваниями.

Методом “монеты” пациентов рандомизировали для начала лечения с аппаратом плацебо или с активным прибором. Исследование состояло из двух этапов, каждый из которых продолжительностью 15 сут. Все пациенты проходили предварительный инструктаж и обучение пользованию аппаратом в клинике. Все больным выдавались письменные инструкции по пользованию прибором. Ежедневно пациенты в одно и то же время в утренние часы накладывали аппарат ДиаДЭНС-Кардио на область запястья одной и той же руки и запускали программу. Длительность работы аппарата определялась автоматически и составляла 6-10 мин.

Со дня рандомизации, после предварительного инструктажа, все пациенты осуществляли самоконтроль АД (СКАД), используя аппарат UA 767 (AND) в положении сидя на одной и той же руке, по три измерения (первое не анализировали), утром и вечером. Утренние измерения выполнялись до применения аппарата ДиаДЭНС-Кардио и приема препаратов.

Клинические измерения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) всем больным производились одним и тем же врачом, во время визитов. В начале исследования, при смене аппарата на другой по активности и в конце исследования проводилось суточное мониторирование АД (СМАД).

Статистический анализ результатов исследования выполняли при помощи программы Statistica 6,0 с учетом характера распределения данных. Результаты приведены в виде $M \pm SD$. Достоверность различий между группами оценивали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Частоту распространения признака сравнивали по методу χ^2 . При $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными.

Результаты

В исследование включены 60 пациентов, 30 из которых начинали терапию активным аппаратом, через 2 недели переходили на плацебо-терапию, и 30 пациентов начинали терапию плацебо-аппаратом с последующим переходом через 2 недели на терапию активным аппаратом ДиаДЭНС-Кардио.

Обе группы пациентов были сопоставимы по клинико-демографическим показателям при включении в исследование (таблица 1).

При сравнении динамики АД при СКАД получены существенные различия с достоверно более

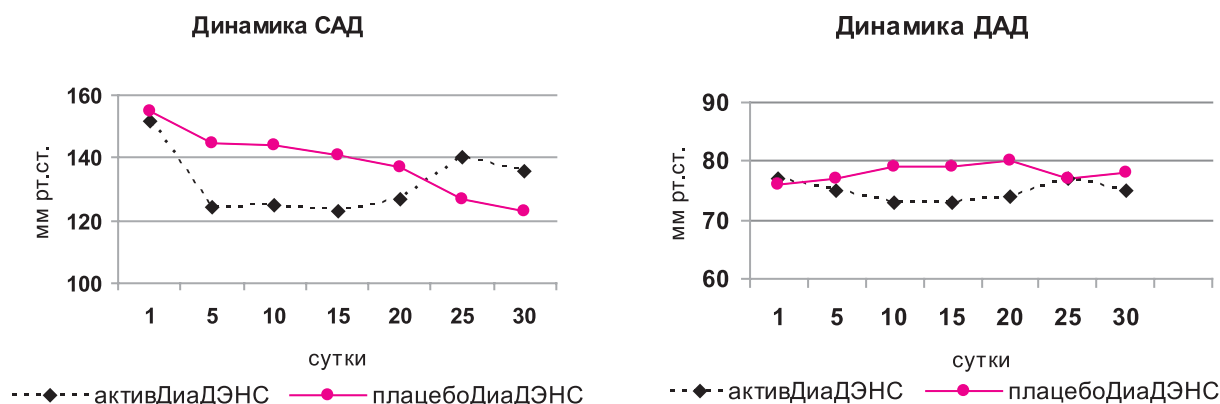


Рис. 1. Динамика АД при СКАД в группах активного и плацебо ДиаДЭНС-Кардио.

Таблица 1
Клинико-демографические показатели пациентов по группам

Показатели	I группа — начало с активного ДиаДЭНС- Кардио	II группа — начало с плацебо ДиаДЭНС- Кардио
Мужчины/женщины, n	11/19	17/13
Возраст, годы	55,6±4,9	51,8±6,2
Длительность АГ, годы	8,3±4,7	7,9±5,1
ИМТ, кг/м ²	26,4±4,5	26,8±4,3
САД при рандомизации, мм рт.ст.	156,8±10,5	153,9±12,6
ДАД при рандомизации, мм рт.ст.	85,7±5,6	81,0±0,9*
ЧСС при рандомизации, уд/мин	60,7±5,4	59,7±2,6

Примечание: достоверность различий по сравнению с группой активного аппарата ДиаДЭНС-Кардио *p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001.

низкими значениями АД в I группе, начавшей с активного аппарата ДиаДЭНС-Кардио (рисунок 1, таблицы 2 и 3). Во II группе, начавшей с плацебо-аппарата также отмечалась тенденция к снижению АД, что было расценено как эффект плацебо. После смены прибора на 15 сут. в группе, начавшей лечение с активного аппарата, отмечалось повышение АД; в группе, начавшей с плацебо, — снижение АД продолжилось.

Результаты контроля клинического АД показали достоверное снижение уровня АД в период использования активного аппарата ДиаДЭНС-Кардио как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) по сравнению с плацебо терапии (таблица 2).

При анализе результатов СМАД отмечено снижение АД в период активного ДиаДЭНС в дневные и ночные часы (рисунок 2).

При СМАД в I группе получено достоверное снижение САД к концу активного периода: 125,8±4,9 мм рт.ст. vs 153,3±4,7 (p<0,05) и пульсового АД (ПАД): 48,0±5,4 мм рт.ст. vs 112,1±7,0 (p<0,01). Снизились показатели нагрузки давлением как днем — САД 22,2±14,6 vs 39,7±11,4 (p<0,05); ДАД 7,6±10,1 vs 16,4±7,2 (p<0,01), так и ночью — САД 26,3±9,6 vs 38,7±9,5 (p<0,05); ДАД 11,6±10,1 vs 18,9±11,1 (p<0,05), соответственно. По данным СМАД в конце активного периода в I группе снизилась вариабельность САД в дневные часы до нормальных значений — 17,4±4,6 vs 15,0±3,4 мм рт.ст. (p<0,05) в отличие от II группы.

Обсуждение

В последние десятилетия в западной медицине значительно возрос интерес к нетрадиционным методам лечения. Приблизительно каждый четвертый человек в США хоть раз в жизни прибегал к

Таблица 2
Динамика домашнего и клинического АД во II группе

АД		Активный ДиаДЭНС-Кардио		Плацебо ДиаДЭНС-Кардио	
		Исходно	в конце	исходно	в конце
Утро СКАД	САД	151±5,9	134,4±4,2*	139,4±8,7	145,7±9,4
	ДАД	92,8±4,1	85,1±1,7*	87,2±2,6	91,4±4,6
Вечер СКАД	САД	141,2±6,6	131,4±3,9	132,9±9,5	139,3±1,6
	ДАД	87,0±2,8	83,1±6,2	83,2±2,0	86,4±3,2
Клиническое АД	САД	156,8±9,	127,8±8,9**	154,7±7,8	152,8±8,9
	ДАД	86,4±4,5	72,5±8,2*	80,4±4,3	80,2±3,1

Примечание: достоверность различий по сравнению с исходным АД в группе активного аппарата ДиаДЭНС-Кардио *p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001.

Таблица 3

Динамика домашнего и клинического АД во II группе (СКАД)

АД		Плацебо ДиаДЭНС-Кардио		Активный ДиаДЭНС-Кардио	
		исходно	в конце	Исходно	в конце
Утро	САД	155,2±6,4	141,9±5,2	140,4±4,2	123,7±4,2**
СКАД	ДАД	80,1±5,2	78,9±2,7	79,1±3,1	73,9±2,5*
День	САД	154,9±6,4	142,5±4,9	141,6±5,2	125,2±3,3**
СКАД	ДАД	80,7±5,4	81,4±4,1	78,8±3,7	74,4±2,3
Вечер	САД	151,2±6,5	141,9±5,7	145,8±2,6	123,7±4,3**
СКАД	ДАД	79,9±4,8	79,8±4,3	81,2±3,1	73,5±2,6
Клин.АД	САД	153,7±5,3	140,7±5,8	145,3±4,1	122,5±3,2**
	ДАД	82,1±4,8	80,1±3,1	86,3±3,2	72,9±3,1*

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ достоверность различий по сравнению с исходным АД в группе в периоде плацебо.

услугам альтернативной медицины (АМ). В период 1990-1997 гг. значительно увеличилось количество пациентов, пользующихся АМ, — с 33,8% до 42,1% [11]. Финансовые вложения в АМ сопоставимы с затратами на традиционную медицину и достигают 21,2 млрд. \$ vs 29,3 млрд. \$, соответственно [13].

АМ включает в себя более чем 350 методов, в т.ч. гипноз, ароматерапию, иридологию, массаж, йога, магнитотерапию, траволечение, гомеопатию, иглоукалывание. По данным AANP (American Association of Naturopathic Physicians) приверженцами АМ являются, как правило, пациенты с высокими доходами и высоким уровнем образования [14,15].

Иглорефлексотерапия является одним из наиболее распространенных методов АМ. Акупунктура возникла более чем 3 тыс. лет назад в Китае и активно практикуется в Китае, Японии, Корее и на Тайване. С конца 1970-х получила популярность в США и других частях Западного мира. В России изучением акупунктуры первыми занимались В.В. Корсаков и Э.С. Вязьменский. В настоящее время специалисты по акупунктуре работают с 360 биологически активными точками, связанными со всеми органами человеческого организма.

За последние годы появились публикации по поводу эффективности иглорефлексотерапии при различных нозологиях, в т.ч. при АГ.

В плацебо-контролируемом исследовании эффективности иглорефлексотерапии, проведенном с участием 160 пациентов с АГ продемонстрировано в группе активного воздействия достоверное ($p < 0,001$) снижение САД и ДАД. Однако антигипертензивный эффект был непродолжительным и имел место только во время процедуры [16]. В другом исследовании АД не достигло достоверных значений, хотя и отмечалось его снижение в группе активного вмешательства [17]. В исследовании, проведенном врачами Сеульского университета, отмечено существенное снижение АД в группе, где иглоукалывание выполняли на фоне приема антигипертензивных препаратов. АД снизилось в среднем со 136,8/83,7 до 122,1/76,8 мм рт.ст. ($p < 0,01$) после 8 недель вмешательства [18].

Иглоукалывание имеет ряд негативных сторон. Поскольку оно является инвазивной процедурой,

то увеличивается риск инфекционных осложнений, в т.ч. гепатита, ВИЧ, и возможности получения травм, развития кровотечений и гематом [19]. Необходимо отметить, что некоторые пациенты жалуются на болезненность самой процедуры. Метод сложен для самостоятельного использования в домашних условиях, т. к. требует особых знаний анатомии и физиологии. Всего этого можно избежать при применении аналога акупунктуры — ЧЭНС. В 70-ые годы прошлого века был разработан метод электропунктурной терапии АГ. Этот метод устранял субъективные жалобы — головные боли, кардиалгии, нарушения сна, улучшал объективно регистрируемые показатели — АД, сосудистый тонус церебральных сосудов по данным реоэнцефелографии [20-22].

В 2005г в работах из Калифорнийского университета была продемонстрирована равнозначность акупунктуры и электростимуляции в лечении пациентов с АГ. В экспериментальном исследовании на животных ученым удалось получить снижение АД на 40-50% на фоне низкочастотной электроакупунктуры (ЭА). Тридцатиминутная процедура ЭА снижала давление на 25 мм рт.ст., и этот эффект сохранялся до 2ч. “Акупунктура может стать отличным дополнением к комплексной терапии целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний”, уверены авторы [23]. “Западный мир нуждается в четком научном объяснении механизмов благоприятного действия акупунктуры, и мы надеемся, что наши исследования в конечном итоге приведут к интегра-

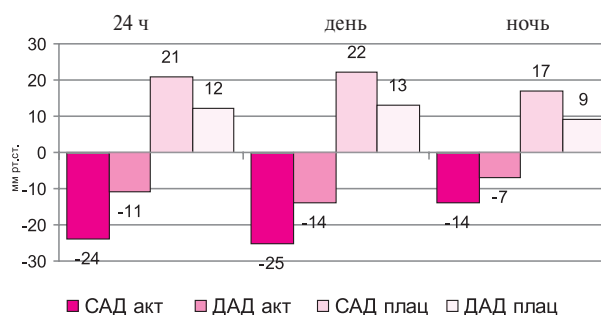


Рис. 2 Динамика АД по СМАД в группе активного и плацебо ДиаДЭНС-Кардио.

ции древних лечебных методик и современных терапевтических подходов”.

ЧЭНС — метод воздействия на биологически активные точки короткими импульсами тока различной частоты. ДЭНС-терапия — новая современная модификация чрескожной электронейростимуляции биологически активных точек короткими импульсами переменного тока низкой частоты, постоянно трансформирующимися в зависимости от изменения сопротивления кожи в области приложения. ДЭНС-терапия активизирует большую часть нервных волокон, и через нейропептиды позволяет влиять на физиологические механизмы.

В настоящем исследовании ДЭНС-терапию использовали у пациентов с неконтролируемой АГ, находящихся на регулярной АГТ. Применяя активный аппарат ДиаДЭНС-Кардио, был получен отчетливый антигипертензивный эффект согласно результатам клинического измерения АД, СКАД и СМАД.

Литература

- Whelton PK, Appel LJ, et al. What Should We Eat? Southern Medical Journal. South Med J 2006; 99(7): 744-8.
- Табеева Д.М., Шагиева Л.К. Сравнительный анализ эффективности рефлексотерапии при гипер- и гипокINETических типах кровообращения у больных гипертонической болезнью. Ж невропат псих 1984; 1: 47-50.
- Василенко А.М., Петров Б.В. Динамика межполушарной асимметрии спектра мощности ЭЭГ под влиянием рефлексотерапии. Современные проблемы рефлексодиагностики и рефлексотерапии. Ростов-на-Дону 1984; 95-7.
- Филина Т.Ф. Влияние рефлексотерапии на ЭЭГ: (обзор литературы). МРЖ. Разд. 9. Невропат, нейрохир, рефлексотер 1988; 4: 38-43.
- Василенко А.Л., Филина Т.Ф., Дуринян Р.А. Влияние рефлексотерапии на церебральную гемодинамику. Физиол чел 1986; 6: 940-7.
- Вогралик В.Г. Игло-рефлексотерапия. Горький 1978; 293 с.
- Русецкий И.И. Метод китайского иглоукалывания в неврологической практике. Казан мед ж 1959; 2: 11-8.
- Мейзеров Е.Е. Некоторые итоги и тенденции развития электро-рефлексотерапии. Сборник материалов Научной юбилейной конференции, посвященной 25-летию со дня открытия в Москве ЦНИИР (Москва, 1 -2 марта 2002г). Москва “ФНКЭЦ ТМДЛ МЗ РФ” 2002; 89-97.
- Умникова М.В., Власов А.А., Власова И.С. Особенности гипотензивного эффекта динамической электронейростимуляции у пациентов с лабильной формой артериальной гипертензии. Рефлексология 2006; 2(10): 50-2.
- Егоркина С.Б., Сорокин А.В., Минаева Е.В. и др. Некоторые физиологические механизмы ДЭНС-терапии. Материалы симпозиума. Екатеринбург 2003; 32-7.
- Jacintha S, Cauffield. The Psychosocial Aspects of Complementary and Alternative Medicine from Pharmacotherapy. Abstract <http://www.medscape.com/viewpublication/132>
- Anderson LD, McWhorter LS, Crouch BI. Prevalence and Patterns of Alternative Medication Use in a University Hospital Outpatient Clinic Serving Rheumatology and Geriatric Patients. Abstract Pharmacotherapy 2000; 20(8): 958-66.
- Mehmet C, Lemole EJ, Whitworth GC, Lemole GM. Treating CAD with Cardiac Surgery Combined with Complementary Therapy. Medscape General Medicine 1999; 1(1): 351-6.
- Goolsby MJ. American Academy of Nurse Practitioners. Conference Integrative Practice. AANP conference. Medscape Nurses 2003; 5(2): 103-5.
- Ortiz BI, Shields KM, Clauson KA. Complementary and Alternative Medicine Use Among Hispanics in the United States Ann Pharmacother 2007; 41(6): 994-1004.
- Frank A. Flachskampf, Joachim Gallasch, Olaf Gefeller. Randomized Trial of Acupuncture to Lower Blood Pressure. Circulation 2007; 115: 3121-9.
- Macklin EA, Wayne PM, Kalish LA, et al. Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP): results of a randomized, controlled clinical trial. Hypertension 2006; 48(5): 838-45.
- Yin C, Seo B, Park HJ, et al. Acupuncture, a promising adjunctive therapy for essential hypertension: a double-blind, randomized, controlled trial. Neurol Res 2007; 29(Suppl 1): S98-103.
- Агнес С.В., Гуревич Э.Е., Трещинский А.И. и др. Об осложнениях акупунктуры. Врач дело 1980; 12: 91-4.
- Портнова Ф.Г., Вандан Я.А., Зальцман В.К. Морфологические особенности биологически активных точек. Проблемы клинической биофизики. Рига 1977; 51-7.
- Портнов Ф.Г. Электростимуляторная рефлексотерапия. Рига: Зинанте 1987; 352 с.
- Василенко А.М. Основные принципы адаптогенного действия рефлексотерапии. Итоги науки и техники: Серия “Физиология человека и животных”. Т.29: Методологические, экспериментальные и клинические аспекты рефлексотерапии. Москва “ВИНИТИ” 1985; 167-210.
- Longhurst J. Electrostimulation as one of forms acupuncture, can reduce the BP at rats. J Appl Physiol 2005; 98: 872-80.

Поступила 01/04-2009

Сравнение рекомендованных доз блокаторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (исследование CORD)

J. Špinar*, J. Vítovec, M. Souček, L. Dušek, T. Pavlík для исследования CORD

Медицинский Факультет Университета Масарика. Брно, Чешская Республика

Comparing recommended doses of angiotensin receptor blockers and ACE inhibitors (CORD Study)

J. Špinar*, J. Vítovec, M. Souček, L. Dušek, T. Pavlík for CORD Study

Masarik University, Medical Faculty. Brno, the Czech Republic

Цель. В исследовании CORD оценивались эффективность и переносимость лозартана и рамиприла у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследовании участвовали две группы: В группе А больных переводили с лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) на лозартан; участвовали 4016 больных с АД < 160/100 мм рт.ст., принимавших различные ИАПФ в течение > 3 мес.; средний возраст пациентов – 62,6±11,6 лет; 53,1% этой выборки составляли женщины. АД, частота сердечных сокращений, биохимические показатели, общий анализ крови и ЭКГ контролировались в первый день и затем через 1, 3, 6 и 12 мес. В группе В сравнивались эффективность и переносимость лозартана и рамиприла. В эту группу вошли 3813 больных с АД ≥ 140/90 мм рт.ст., ранее не принимавших блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или ИАПФ; средний возраст пациентов – 60,5±12,2 лет; 50,5% из них были женщины. Пациенты случайным образом разделены на группы лечения лозартаном 50 мг/сут. (n=1887) или рамиприлом 5 мг/сут. (n=1926).

Результаты. Через 1 мес. лечения в группе А понизилось АД со 147,4±14,8/87,7±9,3 мм рт.ст. до 139,7±11,8/83,0±9,3 мм рт.ст. (p<0,001), а через 1 год – до 133,7±11,3/79,1±7,06 мм рт.ст. (p<0,001). Частота развития побочных эффектов не увеличилась. Через 1 год в группе В, подгруппе лозартана АД снизилось со 156,5±13,1/93,4±8,8 до 134,55±11,3/80,16±6,6 мм рт.ст. (p<0,001), а в подгруппе рамиприла – со 155,9±13,1/93,0±8,9 мм рт.ст. до 134,1±11,2/81,5±6,8 мм рт.ст. (p<0,001). Серьезных побочных эффектов не наблюдалось, но в подгруппе рамиприла сухой кашель появился в 8 раз чаще.

Заключение. Переход с терапии ИАПФ на лозартан безопасен и эффективен. Лозартан и рамиприл обладают равной антигипертензивной эффективностью и тенденцией к улучшению метаболических показателей; терапия лозартаном переносилась значительно лучше по сравнению с рамиприлом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, изолированная систолическая гипертензия, рамиприл, лозартан, метаболические параметры, кашель.

Aim. The CORD Study compared effectiveness and tolerability of losartan and ramipril in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included two groups, A and B. In Group A (n=4016; mean age 62,6±11,6 years; 53,1% women), the patients with blood pressure (BP) <160/100 mm Hg and ACE inhibitor therapy lasting for >3 months were switched from ACE inhibitors to losartan. At baseline and 1, 3, 6, and 12 months later, BP, heart rate, and biochemical parameters were measured; general blood assay and electrocardiography (ECG) were also performed. In group B (n=3813; mean age 60,5±12,2 years; 50,5% women), the patients with BP ≥140/90 mm Hg and no previous ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB) therapy were randomly administered either losartan (50 mg/d; n=1887) or ramipril (5 mg/d; n=1926).

Results. Group A demonstrated a decrease in BP – from 147,4±14,8/87,7±9,3 to 139,7±11,8/83,0±9,3 mm Hg (p<0,001) after one month of the treatment, and to 133,7±11,3/79,1±7,06 mm Hg (p<0,001) after one year. Adverse effect prevalence did not increase. After one year, Group B demonstrated a reduction in BP levels – in

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: jspinar@fnbrno.cz
tel.: 420532232601, fax: 420532232611

[Špinar J. (*контактное лицо) – head of Internal Cardiology Department, University Hospital Brno, Vítovec J. – head of Internal Cardiology Department, St Ann University Hospital, Souček M. – head of Internal Department, St Ann University Hospital, Dušek L. – head of Department of Statistical Analysis, Masaryk University, Pavlík T. – vice head of Department of Statistical Analysis, Masaryk University].

losartan subgroup, from $156,5 \pm 13,1/93,4 \pm 8,8$ to $134,55 \pm 11,3/80,16 \pm 6,6$ mm Hg ($p < 0,001$), and in ramipril subgroup – from $155,9 \pm 13,1/93,0 \pm 8,9$ to $134,1 \pm 11,2/81,5 \pm 6,8$ mm Hg ($p < 0,001$). No severe adverse effects were registered, but in ramipril subgroup, cough was 8 times more prevalent.

Conclusion. ACE inhibitor substitution with losartan was safe and effective. Losartan and ramipril demonstrated equal antihypertensive effectiveness and a tendency to improve metabolic parameters. Losartan therapy was better tolerated than ramipril.

Key words: Arterial hypertension, isolated systolic hypertension, ramipril, losartan, metabolic parameters, cough.

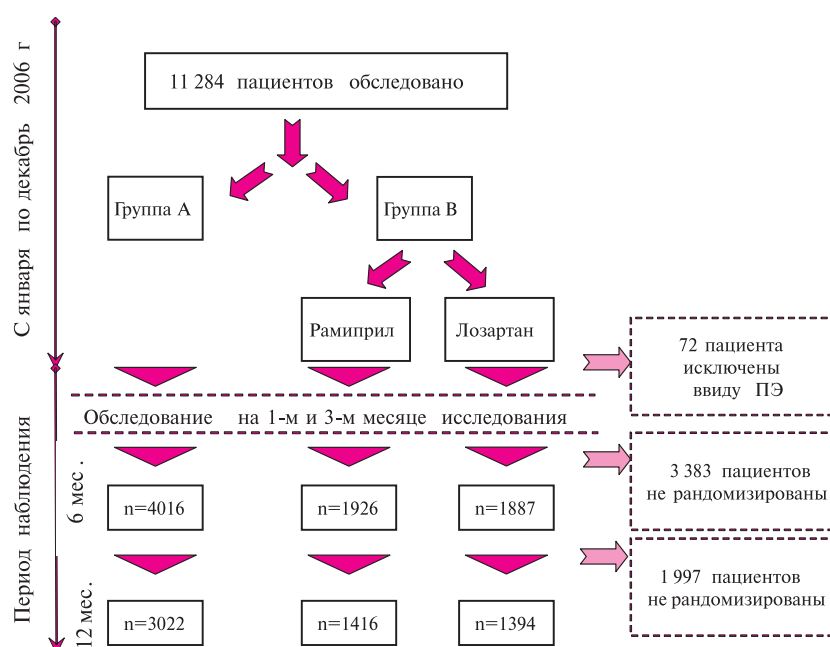
Препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), являются предпочтительными в лечении артериальной гипертензии (АГ), особенно осложненной наличием ассоциированных клинических состояний (АКС) [1]. Они показаны пациентам с АГ и сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом (МС), ишемической болезнью сердца (ИБС), с сердечной недостаточностью (СН) и пароксизмальной мерцательной аритмией, а также молодым пациентам с неосложненной АГ. В ряде клинических исследований было продемонстрировано благоприятное влияние этих препаратов не только для контроля артериального давления (АД), но также для снижения частоты развития новых случаев СД. В них сравнивали блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с β -адреноблокаторами (β -АБ) и/или диуретиками (Д) [2-4], а также с блокаторами кальциевых каналов (АК) [5,6]. Рандомизированные, контролируемые исследования с участием ~ 150 тыс. пациентов, убедительно показали, что ИАПФ уменьшают смертность и частоту инфарктов миокарда (ИМ), инсульта (МИ) и СН у пациентов с СН, дисфункцией левого желу-

дочка (ЛЖ) и предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или с СД [7-12]. Проведено прямое сравнение БРА и ИАПФ у пациентов с хронической СН, перенесших ИМ и со стабильной ИБС [13-18]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что эти два класса препаратов одинаково эффективны. Наблюдается равная антигипертензивная эффективность лозартана 50 мг один раз в сут. и каптоприла 25 мг 3 раза в сут., а также их способность к уменьшению ремоделирования ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ [19-20].

CORD (COmparison of Recommended Doses) – многоцентровое, проспективное, сравнительное, рандомизированное исследование у пациентов с АГ (лечение назначалось по дате рождения), в котором тестировались две гипотезы:

– Переход с терапии ИАПФ на лозартан у пациентов, принимающих ИАПФ в течение > 3 мес., безопасен и не сопровождается развитием побочных эффектов или повышением АД (группа А).

– Назначение лозартана или рамиприла в эквивалентных дозах для лечения плохо контролируемой АГ приведет к одинаковому снижению АД с одинаковой частотой побочных эффектов (группа В).



Примечание: ПЭ – побочные эффекты.

Рис. 1 Дизайн исследования.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа А – Лозартан (n=4016)	Группа В (n=3813)	Группа В – Рамиприл (n=1926)	Группа В – Лозартан (n=1887)
Общие показатели (M±SD)				
Возраст (лет)	62,6±11,6	60,5±12,2	60,4±12,5	60,6±11,8
Женский пол (%)	53,1	50,5	49,0	52,1
Вес (кг)	84,1±14,5	84,6±14,9	84,5±15,4	84,6±14,5
Рост (см)	170,0±8,6	170,7±8,8	170,9±8,8	170,6±8,9
% положительных ответов				
Положительный семейный анамнез	67,0	66,7	67,8	65,5
Курильщик	20,3	23,3	23,0	23,5
Бывший курильщик	21,4	19,9	21,3	18,5
СД	33,0	29,3	28,6	30,1
Анамнез ИБС	30,3	25,4	26,7	24,1
Перенесенный ИМ	13,2	11,7	13,0	10,4
ДКМП	1,6	1,4	1,6	1,2
СН	7,1	5,7	6,0	5,3
Выявленная ДЛП	60,5	55,0	55,6	54,4
Выявленный кашель	34,5	6,8	5,3	8,4
Сопутствующая терапия (%)				
АГТ	β-АБ	43,0	41,6	39,9
	АК ДГП	28,3	28,4	29,7
	АК неДГП	5,3	5,8	5,0
	Мочегонные	47,8	42,8	41,6
	Альфа-блокаторы	4,4	4,0	4,1
Аспирин	35,6	30,9	31,8	29,9
Клопидогрел	0,7	1,1	1,4	0,7
Варфарин	4,1	3,4	3,2	3,5
Статин	43,6	38,2	39,6	36,8
Нитрат	15,3	12,0	11,5	12,5
Пероральные сахароснижающие	15,3	12,0	20,0	20,8
Другие препараты	46,2	42,7	43,2	42,2

Примечание: ДГП – дигидропиридин; ДЛП – дислипидемия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

Материал и методы

Дизайн исследования:

В исследование CORD в группу А были включены пациенты, принимавшие различные ИАПФ по поводу АГ I-II степеней (ст.) в течение > 3 мес., и уровнем АД < 160/100 мм рт.ст. Нижней границы уровня АД при включении пациентов в группу А не существовало. Пациентов с любым документированным сердечно-сосудистым событием за последние 3 мес. из исследования исключали. Допускалась сопутствующая терапия различными антигипертензивными препаратами (АГП), за исключением БРА.

После подписания информированного согласия пациенты прекращали прием своего ИАПФ сразу же и на второй день начинали принимать лозартан (Лозап®, ЗЕНТИВА, Чешская Республика) в дозе 50 мг один раз в сутки. АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), биохимические показатели, общий анализ крови и электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировались в первый день, и затем через 1, 3, 6 и 12 мес. При необходимости дозу лозартана титровали, а также добавляли гидрохлортиазид (ГХТ), если АД было ≥ 140/90 мм рт.ст. (в группе А – 13, 7% больным) (рисунок 1).

В группу В включали пациентов с АД ≥ 140/90 мм рт.ст., если их состояние было стабильным в течение последних 3 мес., и они не принимали ранее БРА или ИАПФ.

Любая другая антигипертензивная терапия (АГТ) допускалась.

Критериями исключения служили непереносимость ИАПФ, креатинин сыворотки > 250 ммоль/л или беременность.

Пациенты прошли рандомизацию, в основу которой была положена дата их рождения. После этого они получали терапию лозартаном (рожденные в четный день) или рамиприлом (рожденные в нечетный день) (рисунок 1). Рекомендуемые стартовые дозы препаратов составляли 50 мг/сут. для лозартана и 5 мг/сут. для рамиприла.

Добавление ГХТ к терапии лозартаном потребовалось у 21,1% больных; к терапии рамиприлом – у 27,7%. В процессе исследования у пациентов в группах А и В допускалась коррекция сопутствующей АГТ, но только не препаратами классов ИАПФ и БРА. Первичной конечной точкой являлось снижение или нормализация АД < 140/90 мм рт.ст., включая пациентов с СД и ИБС при условии отсутствия различий в сопутствующей терапии; вторичной конечной точкой – частота развития побочных эффектов как клинических, так и лабораторных. Она рассчитывалась как доля пациентов в процентах с отклонениями лабораторных параметров, в т.ч. показателей функции почек, метаболических параметров и калия.

Таблица 2

Динамика САД, ДАД и ЧСС за время исследования в положении сидя

	Месяцы	Группа А – лозартан	Группа В	Группа В – рами-прил	Группа В – лозартан	р-значение
		М ± SD	М ± SD	М ± SD	М ± SD	Рамиприл vs, лозартан
САД (мм рт.ст.)	0	147,4±14,8	156,2±13,1	155,9±13,1	156,5±13,1	
	6	134,2±10,5	134,9±10,5	134,9±10,5	134,8±10,5	0,176
	12	133,6±10,3	134,3±11,2	134,1±11,2	134,5±11,3	0,631
ДАД (мм рт.ст.)	0	87,7±9,3	93,2±8,8	93,0±8,9	93,4±8,8	
	6	79,9±6,4	80,5±6,5	80,3±6,5	80,6±6,5	0,883
	12	79,0±6,5	79,7±6,8	79,3±6,9	80,1±6,6	0,359
ЧСС (уд/мин)	0	73,6±9,6	74,9±9,6	74,7±9,3	75,1±10,0	
	6	71,6±7,5	71,9±7,0	71,8±7,0	72,1±7,0	0,971
	12	71,0±7,8	71,2±7,4	71,3±7,4	71,2±7,5	0,114

Исследование CORD было выполнено в Чешской Республике. В нем участвовали 585 врачей. Скрининг начался в январе 2006г, а рандомизация продолжалась до декабря 2006г. Рандомизацию должны были пройти > 5 тыс. пациентов в группе лозартана [2]. Всего скрининг прошли 11284 человека; 7829 человек были рандомизированы. Данные 72 пациентов с серьезными побочными эффектами и преждевременно выключенные из исследования касались только начала исследования. Эти пациенты вошли в анализ побочных эффектов. Поскольку среди нерандомизированных пациентов были также такие, которые имели недостаточно исходных данных, они не могли быть включены в статистический анализ. По истечении 6 мес. лечения полные данные были получены у 4016 пациентов группы А и у 3813 пациентов группы В: 1887 в группе лозартана и 1926 в группе рамиприла. По истечении 12 мес. полная информация была по 3022 пациентам группы А и 2810 пациентам группы В: 1394 в группе лозартана и 1416 в группе рамиприла.

Статистический анализ.

Для анализа использовались средние значения показателей и их стандартные отклонения, а также таблицы частот. Снижение АД как первичная конечная точка оценивалось для разных групп больных с использованием парного критерия Стьюдента (t-критерий). Различия между группами лозартана и рамиприла по степени снижения АД оценивали при помощи t-критерия для двух

независимых выборок. Оценка различий между группами по долям пациентов с нормализовавшимся АД проводилась при помощи точного критерия Фишера для таблиц сопряженности.

Этическое одобрение.

Исследование было одобрено многоцентровым этическим комитетом, а пациенты подписали информированное согласие перед тем, как принять участие в исследовании. Исследование контролировалось независимой мониторинговой компанией, Институтом биостатистического анализа Университета Масарика, Брно. Комитет безопасности был представлен членами Академического Совета медицинского факультета Университета Масарика, Брно, Чешская Республика. Исследование не имело спонсорской поддержки от каких-либо фармацевтических компаний; сбор данных проводился Институтом биостатистического анализа, медицинским факультетом Университета Масарика. Препараты выписывались обычным официальным способом, с учетом рекомендаций для применения.

Результаты

Исходные показатели пациентов с полным набором результатов после 6 мес. лечения представлены в таблице 1. Различий в сопутствующей АГТ между группами не было; 47,8% пациентов в группе А и 42,8% в группе В получали Д; 43,0% и 41,6% –

Таблица 3

Динамика САД, ДАД и ЧСС в положении стоя за время исследования

	Месяцы	Группа А – лозартан	Группа В	Группа В – рамиприл	Группа В – лозартан	р-значение
		М±SD	М±SD	М±SD	М±SD	Рамиприл vs, лозартан
САД (мм рт.ст.)	0	146,6±15,5	155,5±13,4	155,3±13,3	155,7±13,5	
	6	134,1±11,6	134,9±11,5	134,8±11,5	135,1±11,5	0,818
	12	133,3±11,3	134,1±11,7	134,0±12,1	134,2±11,3	0,994
ДАД (мм рт.ст.)	0	87,2±9,5	92,5±8,9	92,5±9,0	92,5±8,8	
	6	79,9±7,1	80,4±7,2	80,3±7,2	80,6±7,2	0,528
	12	79,1±7,0	79,7±7,3	79,4±7,4	80,0±7,2	0,209
ЧСС (уд/мин)	0	76,0±8,7	77,3±9,6	77,3±9,8	77,3±9,3	
	6	73,9±7,4	74,4±7,4	74,3±7,5	74,5±7,2	0,427
	12	73,7±7,4	74,1±7,7	74,3±7,9	74,0±7,5	0,564

Таблица 4

Динамика степени тяжести АГ за 6 мес

	Группа А – лозартан	Группа В	Группа В – рамиприл	Группа В – лозартан
От ИСАГ к нормальному АД (%)	15,9	13,4	14,2	12,6
От АГ к нормальному АД (%)	31,7	46,1	45,6	46,6
От АГ к ИСАГ (%)	14,4	21,8	21,2	22,3
Уменьшение ≥ 1 степени тяжести без достижения нормального АД	4,0	7,0	7,2	6,9
Без динамики (%)	34,0	11,7	12,8	11,6

Таблица 5

Динамика степени тяжести АГ за 12 мес

	Группа А – лозартан	Группа В	Группа В – рамиприл	Группа В – лозартан
От ИСАГ к нормальному АД (%)	8,6	7,4	7,6	7,8
От АГ к нормальному АД (%)	39,8	53,8	54,7	53,0
От АГ к ИСАГ (%)	6,0	7,7	7,6	7,2
Уменьшение ≥ 1 степени тяжести без достижения нормального АД	9,4	15,8	15,3	16,2
Без динамики (%)	36,2	15,3	14,8	15,8

Таблица 6

Динамика клинических показателей через 12 мес (все нд)

Показатель	Группа А		Группа В	
	Исходно	12 мес,	Исходно	12 мес,
ХС (ммоль/л)	5,44,4 $\pm$ 0,4	5,2 $\pm$ 0,8	5,5 $\pm$ 1,0	5,2 $\pm$ 0,8
Гликемия (ммоль/л)	5,9 $\pm$ 1,6	5,7 $\pm$ 1,4	5,9 $\pm$ 1,7	5,7 $\pm$ 1,4
ТГ (ммоль/л)	1,9 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,7
МК (ммоль/л)	322,8 $\pm$ 82,9	319,3 $\pm$ 74,8	323,1 $\pm$ 84,6	319,5 $\pm$ 78,2
Натрий (ммоль/л)	139,9 $\pm$ 3,7	139,6 $\pm$ 3,8	140,2 $\pm$ 3,7	139,7 $\pm$ 3,8
Калий (ммоль/л)	4,4 $\pm$ 0,5	4,4 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,4
Креатинин (ммоль/л)	91,5 $\pm$ 20,7	91,6 $\pm$ 19,5	90,3 $\pm$ 19,3	90,7 $\pm$ 19,7
Мочевина (ммоль/л)	6,3 $\pm$ 2,1	6,4 $\pm$ 2,2	6,3 $\pm$ 2,0	6,3 $\pm$ 1,9
Эритроциты (10^6 /л)	4,5 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,5
Гемоглобин (г/дл)	141,1 $\pm$ 12,6	140,4 $\pm$ 11,6	142,3 $\pm$ 12,6	141,7 $\pm$ 11,5
Гематокрит (%)	42,0 $\pm$ 5,0	42,0 $\pm$ 4,0	42,0 $\pm$ 5,0	42,0 $\pm$ 5,0

β -АБ; 33,6% и 34,1% – АК (различия между лозартаном и рамиприлом недостоверны). Динамика АД представлена в таблицах 2 (сидя) и 3 (стоя). Снижения АД по сравнению с исходным через 6 и 12 мес. были высоко достоверными. Статистически достоверные различия в уровнях АД между лозартаном и рамиприлом в группе В отсутствовали. Снижение АД было достоверно больше в группе В, чем в группе А ($p < 0,001$).

Изменения степени тяжести АГ представлены в таблицах 4 и 5.

Через 6 мес. 64,2% пациентов в группе А и 59,5% в группе В достигли нормальной величины АД.

Через 12 мес. у 64,5% пациентов группы А и у 61,2% группы В отмечен нормальный уровень АД. 59,1% пациентов на лозартане и 59,9% пациентов на рамиприле через 6 мес. имели нормальное АД (различия между группами недостоверны). У 60,5% пациентов на лозартане и 62,2% на рамиприле АД нормализовалось через 12 мес. (различия между группами недостоверны).

Динамика лабораторных показателей представлена в таблицах 6 и 7.

Серьезные побочные эффекты приведены в таблице 8. Частота развития побочных эффектов $< 1\%$, за исключением кашля в группе рамиприла. 72 человека выбыли из исследования в связи с развитием побочных эффектов: 25 в группе А и 47 в группе В: 14 из группы лозартана и 34 из группы рамиприла. У 21 (1%) пациента, принимавшего рамиприл, причиной отмены терапии стал сухой кашель.

Обсуждение

Убедительно доказано, что ИАПФ уменьшают смертность, частоту ИМ, МИ, СН и реваскуляризации у пациентов с ССЗ и СД с высоким риском осложнений [12,21,22]. БРА и ИАПФ снижают риск развития МИ и новых случаев СД у больных АГ [2-4,23,24]. Поэтому, для получения клинически значимой информации исследования, оценивающие эффективность БРА у пациентов

Таблица 7

Динамика клинических показателей через 12 мес (все нд)

Показатель	Группа В – Рамиприл		Группа В – Лозартан	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
ХС (ммоль/л)	5,4±1,0	5,2±0,8	5,5±1,0	5,3±0,9
Гликемия (ммоль/л)	5,9±1,8	5,7±1,3	5,8±1,6	5,7±1,5
ТГ (ммоль/л)	1,9±0,9	1,8±0,7	1,9±0,9	1,8±0,7
МК (ммоль/л)	324,8±81,4	320,0±76,5	321,4±87,7	318,9±79,9
Натрий (ммоль/л)	140,4±3,7	169,7±3,9	140,1±3,7	139,7±3,8
Калий (ммоль/л)	4,4±0,5	4,4±0,4	4,4±0,4	4,4±0,4
Креатинин (ммоль/л)	89,5±18,5	90,2±18,4	91,1±20,1	91,2±20,2
Мочевина (ммоль/л)	6,3±1,9	6,4±1,9	6,3±2,0	6,3±2,0
Эритроциты (10 ⁶ /л)	4,6±0,6	4,5±0,5	4,6±0,5	4,6±0,5
Гемоглобин (г/дл)	142,6±12,5	141,9±11,5	142,0±12,6	141,5±11,5
Гематокрит (%)	42,0±4,0	42,0±4,0	42,0±5,0	42,0±5,0

Таблица 8

Серьезные побочные эффекты (n)

	Смерть	ИМ	МИТ	Новые случаи СД	Кашель
Группа А – Лозартан	6	7	14	9	3
Группа В	9	7	17	11	37
Группа В – Рамиприл	4	4	8	6	33 (2%)
Группа В – Лозартан	5	3	9	5	4

с АГ, должны включать ИАПФ в эквивалентных дозах в качестве сравнения [18,19]. Была проверена гипотеза о том, что лозартан не уступает по результату ИАПФ в двух разных ситуациях. В исследовании CORD в группе А больные были переключены с приема ИАПФ в стандартных дозах на прием лозартана. Гипотеза нашла подтверждение, т. к. было доказано, что такая смена терапии не сопровождается развитием новых побочных эффектов, ухудшением функции почек или гипотонией.

АД в ходе исследования CORD в группе А снизилось, вероятно, за счет эффекта “исследования”. Недавно был представлен мета-анализ клинических работ, сравнивающих новый ингибитор ренина алискирен с плацебо у 3500 пациентов. В нем показано, что при приеме плацебо АД снизилось на 6,2/5,9 мм рт.ст., и это снижение было более выраженным у пациентов > 65 лет, которые составляли треть выборки [25].

В группе В оценивались антигипертензивная эффективность, безопасность и переносимость лозартана и рамиприла у пациентов с легкой или умеренной АГ, ранее не леченных или принимавших другие классы АГП, кроме блокаторов РААС: ИАПФ, БРА, блокаторы альдостерона или прямые ингибиторы ренина. Лечение начинали с низких или средних доз выбранных препаратов с последующим увеличением, если не удавалось нормализовать АД. Антигипертензивная эффективность двух препаратов была одинаковой и обеспечила снижение АД на ~ 15% от исходного уровня. Это очень близко к результатам, полученным в иссле-

дованиях LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) и ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), где оно было чуть больше и составляло 16-17%, вероятно, за счет более широкого использования комбинированной терапии. Не было обнаружено различий между лозартаном и рамиприлом, что подтвердило результаты исследований ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) или VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) [2-4,17,18].

К окончанию исследования CORD в группе В примерно две трети пациентов достигли нормальной величины АД: 60,2% лозартан, 62,2% рамиприл; у ~ 10% сохранялась АГ с уровнем АД > 140/90 мм рт.ст.: 11,9% лозартан, 10,1% рамиприл; примерно у четверти пациентов зарегистрирована изолированная систолическая АГ (ИСАГ): 27,3% лозартан, 27,2% рамиприл. Количество пациентов с ИСАГ в подгруппе лозартана увеличилось с 18,6% до 27,3%, а в подгруппе рамиприла — с 22,6% до 27,2%. Это свидетельствует о переходе АГ из I-II степеней в ИСАГ. В литературе уже есть ссылки, как трудно достичь уровня систолического АД (САД) < 140 мм рт.ст. (130 мм рт.ст. у пациентов с СД), даже если диастолическое АД (ДАД) < 90 мм рт.ст. (80 мм рт.ст. у пациентов с СД) [26]. Во многих крупных клинических исследованиях, таких как HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use

Evaluation) и STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2), большинство пациентов достигали конечной точки — ДАД < 90 мм рт.ст., но при этом их САД оставалось > 140 мм рт.ст., таким образом переходя в ИСАГ. В исследовании LIFE 89% пациентов достигли ДАД < 90 мм рт.ст., но только 46% больных достигли уровня САД < 140 мм рт.ст. В настоящем исследовании у 22,3% в группе лозартана и у 21,2% человек в группе рамиприла развилась ИСАГ. Но даже у таких пациентов удалось добиться снижения САД более чем на 10%, что является показателем определенного успеха. Ни у кого из пациентов со сниженным ДАД не было сопутствующего повышения САД, что являлось бы маркером ухудшения прогноза [27,28]. Через 12 мес. лечения пульсовое АД (ПАД) в группе лозартана снизилось на 9,0 мм рт.ст. — с 63,2 до 54,2 мм рт.ст. и на 8,2 мм рт.ст. — с 62,8 до 54,6 мм рт.ст. в группе рамиприла, что свидетельствует об улучшении прогноза для пациентов [29]. Тем не менее, последующие исследования по лечению АГ должны быть сосредоточены на улучшении контроля САД [1,30].

АГ является компонентом МС по всем его определениям [1]. Оптимальный АГП должен обеспечивать контроль АД, обладать положительными метаболическими эффектами и минимальным количеством побочных действий. В исследованиях LIFE, ASCOT и VALUE описано снижение частоты развития новых случаев СД у пациентов, принимавших БРА или ИАПФ, по сравнению с β-АБ или АК. В этой работе также наблюдали улучшение по всем метаболическим показателям — гликемии, содержанию холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и мочевой кислоты (МК), что подтверждает точку зрения об улучшении метаболической чувствительности при блокаде РААС, высказанную в других исследованиях. Также не было отмечено увеличения случаев почечной недостаточности или клинически значимого повышения уровня калия в крови, что подтверждают результаты исследования ONTARGET, где монотерапия сопровождалась менее чем на 1,0% снижением функции почек.

Мета-анализ АГТ показал одинаковое АД-зависимое влияние БРА и ИАПФ в отношении риска возникновения МИ, ИБС и СН, а также независимое от уровня АД влияние на риск крупных коронарных событий ИАПФ, но не БРА [31]. В настоящее время отсутствует подтверждение независимого от АД влияния на частоту ИМ, что созвучно результатам исследования ONTARGET, где частота ИМ составляла 4,8% для рамиприла и 5,2% для телмисартана. В этой работе частота развития ИМ, МИ или смерти оказалась очень

низкой, что, возможно, связано с небольшой продолжительностью наблюдения.

По данным многих исследований самым частым побочным эффектом у пациентов, принимающих ИАПФ, является кашель [7,8,11,13,16,17]. В исследовании частота развития кашля оказалась в 8 раз выше при приеме рамиприла, чем лозартана. Пациентов специально не спрашивали о наличии кашля, поэтому частота развития = 2% соответствует спонтанным сообщениям о кашле, существенно влияющем на качество жизни (КЖ). 21 (1%) пациент в группе рамиприла и ни одного в группе лозартана прекратили лечение из-за развития кашля. БРА и ИАПФ считаются АГП, обладающими высокой степенью приверженности пациентов к их приему [32]. Настоящая работа позволяет считать, что это утверждение верно: частота выбытия из исследования из-за развившихся побочных эффектов оказалась небольшой, а переносимость лечения отмечена как хорошая.

Наблюдали небольшое уменьшение ЧСС на 2-3 уд/мин, что согласуется с ранее опубликованными данными, такими как исследование LIFE, где снижение ЧСС в группе лозартана составило 1,9 уд/мин.

Заключение

Исследование CORD — самое большое клиническое исследование, в котором сравнивается антигипертензивная эффективность БРА и ИАПФ; оно подтвердило, что терапия этими препаратами является безопасной, эффективной и хорошо переносимой.

Исследование CORD показало, что перевод пациентов с ИАПФ на лозартан эффективен и безопасен; БРА и ИАПФ обладают равной антигипертензивной эффективностью.

Еще раз было продемонстрировано, что гораздо легче добиться контроля ДАД, чем САД. Лечение переводит пациентов из разряда комбинированной систоло-диастолической АГ в разряд умеренной ИСАГ при снижении ПАД, что можно оценивать как положительный результат контроля АД.

Отмечены нейтральное влияние лозартана и рамиприла на ряд метаболических параметров, отсутствие неблагоприятного эффекта на функцию почек и большую частоту кашля при приеме рамиприла.

Лозартан и рамиприл являются эффективными препаратами первого выбора для лечения пациентов с АГ, особенно в сочетании с МС, СД, микроальбуминурией, гипертрофией миокарда левого желудочка и ИБС. При этом лечение лозартаном сопровождается меньшим количеством побочных эффектов, т. е. лучшей переносимостью по сравнению с рамиприлом.

Литература

1. Task Force Members 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
2. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, for the LIFE investigators. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
3. Dahlof B for the ASCOT investigators. Prevention of coronary stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
4. Poulter NR for the ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rate noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-ADLA). *Lancet* 2005; 366: 907-13.
5. 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.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
7. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
8. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement study. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
9. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
10. Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y, et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Am J Cardiol* 1998; 82: 25H-30.
11. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction – may they rest in peace? *N Engl J Med* 2004; 351: 2115-7.
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
13. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
14. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
15. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
16. Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
17. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ for the VALIANT Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
18. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
19. Spinar J, Vitovec J, Spinarova L, et al. A comparison of intervention with losartan or captopril in acute myocardial infarction. *Eur J Heart Failure* 2000; 2(1): 91-100.
20. Spinar J, Vitovec J, Pluhacek L, et al. First dose hypotension after angiotensin converting enzyme inhibitor captopril and angiotensin II blocker losartan in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2000; 75: 197-204.
21. The EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
22. Pepine CJ for the INVEST Investigators. INVEST: International Verapamil SR/ Trandolapril Study. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
23. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, for the CAMELOT investigators. CAMELOT (Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure). *JAMA* 2004; 292: 2217-26.
24. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-7.
25. Dahlof B, Anderson DR, Arora V, et al. Aliskiren, a direct renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and excellent tolerability independent of age or gender in patients with hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9 Suppl A (5): A157, P-376.
26. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in hypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-4.
27. Benetos A, Zurek M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *JACC* 2000; 35: 673-80.
28. Waeber B. Targeting systolic blood pressure: the key to controlling combined systolic/diastolic hypertension. *AHJ* 2006; 19: 985-6.
29. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in elderly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-9.
30. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
31. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25(5): 951-8.
32. Veronesi M, Cicero AFG, Prandin MG, et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3 (5): 1-7.

Поступила 20/03-2009

Благодарность:

Исследование было проведено при поддержке гранта Министерства образования Чешской Республики (0021 622 402).

Оценка выполнения рекомендаций по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование)

Р.Г. Оганов¹, В.К. Лепяхин², С.Б. Фитилев^{2*}, А.М. Левин², И.И. Шкробнева²,
Ю.Ю. Титарова², А.В. Возжаев²

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии;

²Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Assessing the implementation of the recommendations on secondary cardiovascular prevention in patients after myocardial infarction (a pharmaco-epidemiologic study)

R.G. Oganov¹, V.K. Lepakhin², S.B. Fitilev^{2*}, A.M. Levin², I.I. Shkrebneva²,
Yu.Yu. Titarova², A.V. Vozzhaev²

¹ State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies; ² Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Цель. Оценить степень выполнения рекомендаций по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в реальной клинической практике отечественных специалистов.

Материалы и методы. Случайным образом были отобраны 6 тыс. амбулаторных карт больных, посетивших городской кардиодиспансер в 2006г, среди которых 752 карты пациентов с ИМ в анамнезе. По данным, приведенным в амбулаторных картах, анализировалась информация по основным факторам риска (ФР) ССЗ, частоте достижения целевых значений индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) у пациентов исследуемой популяции, медикаментозной терапии, а также инвазивной диагностики и терапии ишемической болезни сердца (ИБС).

Результаты. Отмечено недостаточное внимание врачей специализированного амбулаторного звена к основным ФР ССЗ модифицируемым и немодифицируемым. Обнаружена крайне низкая частота достижения целевых значений ИМТ, АД, ОХС и ХС ЛНП. В рамках медикаментозной вторичной профилактики специалисты поликлиник и кардиодиспансера не назначают в достаточном объеме постинфарктным больным антиагреганты, статины и непрямые антикоагулянты. Остается низким уровень использования инвазивных методов диагностики и лечения ИБС.

Заключение. Имеет место значительное несоблюдение рекомендаций по вторичной профилактике ССЗ у пациентов, перенесших ИМ.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, инфаркт миокарда, вторичная профилактика, факторы риска.

Aim. To assess the real clinical practice implementation of the recommendations on secondary cardiovascular disease (CVD) prevention in patients after myocardial infarction (MI).

Material and methods. In total, 6,000 ambulatory medical cards were randomly selected from all cards of the patients visited the city cardiology dispanser in 2006. Among the selected cards, 752 belonged to patients with an MI in anamnesis. The information on main CVD risk factors (RFs), achievement of target levels of body mass index (BMI), blood pressure (BP), total cholesterol (TCH), and low-density lipoprotein CH (LDL-CH), as well as the data on pharmaceutical treatment, invasive diagnostics and therapy of coronary heart disease (CHD), were analysed.

Results. Inadequate attention of ambulatory specialists to the main modifiable and non-modifiable CVD RFs was observed. The prevalence of achieved target levels of BMI, BP, TCH, and LDL-CH was very low. In post-MI patients, anti-aggregants, statins and anticoagulants as a part of the pharmaceutical secondary CVD prevention, were not administered often enough by the specialists working at polyclinics and the cardiology dispanser. The usage of invasive diagnostics and treatment of CHD remained low.

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: fitilevsb@yandex.ru

Тел.: 8-903-756-60-07

[¹Оганов Р.Г. — директор, ²Лепяхин В.К. — заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, ²Фитилев С.Б. (*контактное лицо) — профессор кафедры, ²Левин А.М. — ассистент, ²Шкробнева И.И. — доцент, ²Титарова Ю.Ю. — доцент, ²Возжаев А.В. — аспирант].

Conclusion. The recommendations on secondary CVD prevention in post-MI patients were implemented inadequately.

Key words: Pharmaco-epidemiology, myocardial infarction, secondary prevention, risk factors.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) последние десятилетия являются основной причиной смертности в развитых странах мира, из них преобладает смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). Хорошо известно, что в Российской Федерации (РФ) соответствующие статистические данные значительно выше, чем в развитых странах мира. При этом показатель смертности от ССЗ в экономически развитых странах последние 45 лет снижается, а в России этого не отмечается [6,9].

В 2001г было выполнено фармакоэпидемиологическое исследование с целью оценки реальной ситуации относительно вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [2], а также со стабильной стенокардией напряжения [3]. В 2006г аналогичное исследование практически с тем же протоколом было проведено вторично, чтобы изучить произошедшие за 5 лет изменения в этой области.

Целью настоящей работы является попытка отразить реальное положение дел в терапии и, прежде всего, вторичной профилактике ССЗ у пациентов, перенесших ИМ, в РФ в 2006г, а также ответить на вопрос о том, в какой степени в отечественной клинической практике выполнялись рекомендации международных и российских руководств по данной проблеме, действовавших на момент исследования [1,5,7].

Материал и методы

Из амбулаторных карт пациентов, посетивших городской кардиодиспансер (ГКД) одного из крупных городов России в 2006г, были случайным образом отобраны 6 тыс. пациентов > 30 лет. Это составило ~ 30% от общего числа посещений в течение исследуемого периода времени.

В настоящее исследование были включены 752 карты пациентов, удовлетворяющих следующим критериям включения:

- Возраст > 30 лет;
- Посещение ГКД в период исследования;
- Отсутствие информации об участии в клинических испытаниях в 2005–2006 гг.;
- ИМ в анамнезе.

На основе полученной информации из амбулаторных карт на каждого пациента была заполнена стандартизованная индивидуальная регистрационная карта (ИРК), содержащая четыре раздела:

1. Социально-демографические данные: социальное положение, трудовая занятость, наличие группы инвалидности.
2. Информация об основных факторах риска (ФР): пол, возраст, антропометрические показатели, соблюдение диеты, физическая активность (ФА), отношение пациента к курению и употреблению алкоголя, параметры липидного профиля, наличие сопутствующих заболеваний.
3. Анамнестические данные и результаты инструментально-лабораторных методов обследования.
4. Медикаментозная терапия, принимаемая пациентом до обращения в ГКД (назначенная врачами поликлиник), и терапия, назначенная пациенту врачами ГКД. Также фиксировалось использование инвазивных методов диагностики – коронароангиография (КАГ) и терапии – коронарная ангиопластика (КАП) и коронарное шунтирование (КШ) ИБС.

Всю информацию, внесенную в ИРК, вводили в электронную базу данных Microsoft Access для Windows 2000/2003.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета компьютерных программ SPSS-6.0. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей, в зависимости от типа переменной: при анализе качественных показателей определялась частота и доля (в %) от общего числа случаев, при анализе количественных переменных – среднее арифметическое, минимальное и максимальное значение, стандартное отклонение, стандартная ошибка. Статистически значимыми отличиями считали при $p < 0,05$.

Результаты

Описание популяции. Всего в исследование были включены 752 пациента в возрасте 33–91 года, перенесших когда-либо хотя бы один ИМ. Средний возраст всех пациентов в популяции – $64,0 \pm 10,4$ года (медиана 65). 48,5% составили больные > 65 лет (таблица 1).

Среди 752 человек было 58,8% мужчин. 70,0% пациентов имели инвалидность. Более одного ИМ имели 12,8% больных. У 85,1% пациентов в диагнозе фигурировала стабильная стенокардия, у 86,2% – артериальная гипертензия (АГ), у 12,6% – сахарный диабет (СД), у 58,9% – сердечная недостаточность (СН). 7,6% пациентов перенесли инсульт (МИ). Нарушения сердечного ритма отмечены в амбулаторных картах 19,3% человек, при этом 47% больных имели постоянную форму мерцательной аритмии.

Таблица 1

Основные показатели антропометрии, АД, ЧСС и уровня ХС в плазме крови пациентов, включенных в исследование

Исследуемый критерий	Статистические показатели	
	m±sd	med
Возраст, лет	63,0±10,4	64
Рост, см	167,5±11,1	165
МТ, кг	83,2±18,7	82
ИМТ, кг/м ²	29,6±5,7	27,9
САД, мм рт.ст.	141,9±22,3	140
ДАД, мм рт.ст.	84,7±11,2	80
ЧСС, уд./мин	73,3±10,2	72
ОХС, ммоль/л	5,89±1,29	5,84

Разброс пациентов по возрасту, в котором был перенесен первый ИМ, достаточно велик — от 27 до 88 лет. Среднее значение — $57,3 \pm 11,0$ лет (таблица 2). У 37,3% пациентов первый ИМ имел место в возрасте < 55 лет, у 50,5% пациентов — в возрасте < 60 лет, у 63,3% — в возрасте < 65 лет.

Отмечен также большой разброс больных по времени, которое прошло с момента первого ИМ. Минимальное значение < 1 года, максимальное — 46 лет; среднее значение — $5,5 \pm 6,9$ лет (таблица 3).

В таблице 1 представлена характеристика изучаемой популяции больных на основе информации об антропометрических данных, показателях артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня холестерина (ХС) в плазме крови.

Внимание врачей к ФР. Международные и российские рекомендации по вторичной профилактике [1,5,7] рекомендуют врачу уделить существенное внимание наличию у пациента основных ФР ИБС: возраст, пол, наследственность по ИБС, отношение к курению, ФА, избыточная масса тела (МТ), АГ, гиперлипидемия, СД. У пациента должны достаточно регулярно измеряться рост, вес, АД, полный липидный профиль — общий ХС (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), триглицериды (ТГ), а также содержание сахара в крови.

В таблице 2 приведены данные о том, как эти рекомендации фактически выполняются врачами. Очевидно, что в 2006г, впрочем, как и в 2001г, специалисты практически не уделяли внимания этому вопросу, особенно это относилось к неизменяемым ФР (наследственности по ИБС) и ФР, связанным с образом жизни пациентов — курение, ФА и избыточная МТ. Обращает на себя внимание, что даже результаты измерения АД имелись в амбулаторных картах у 95,61% пациентов.

Распространенность ФР в популяции. В амбулаторных картах информация по поводу ФР отражалась далеко не полностью (таблица 2). Поэтому оценка распространенности основных ФР в исследуемой популяции может носить приблизительный характер, а по таким параметрам как наследственность по ИБС, отношение к курению и ФА пациентов — невозможна.

Ожирение — индекс МТ (ИМТ) $> 30,0 \text{ кг/м}^2$, было у 44,1% пациентов, в чьих амбулаторных картах фиксировалась информация о росте и МТ. ИМТ $\geq 25,0 \text{ кг/м}^2$ имели 76,3% пациентов.

Повышенное содержание ОХС $\geq 5,0 \text{ ммоль/л}$ в крови отмечено у 75,6% пациентов из числа тех, у которых значение этого параметра измерялось хотя бы один раз, и информация вносилась в амбулаторную карту. Почти все пациенты, у которых изучали четыре основных показателя полного липидного профиля, имели те или иные признаки дислипидемии.

Рекомендации врачей по поводу изменения образа жизни пациентов. В соответствии с международными руководствами по вторичной профилактике ИБС [5,7]

Таблица 2

Частота фиксации врачами в амбулаторных картах информации об основных ФР у пациентов, перенесших ИМ

Фиксируемый ФР	% от общего числа пациентов, перенесших ИМ
Наследственность по ИБС	12,4
Отношение пациента к курению	2,9
ФА пациента	0,1
Рост и МТ	7,9
АД	95,6
ОХС в крови	46,8
ТГ в крови	37,6
ХС ЛНП в крови	15,2
ХС ЛВП в крови	14,6
Содержание глюкозы в крови натощак	21,1

Таблица 3

Достижение целевых значений основных показателей липидного обмена, ИМТ и АД у пациентов, перенесших ИМ

Исследуемый показатель	% от общего числа пациентов, перенесших ИМ
ИМТ $< 25,0 \text{ кг/м}^2$	23,7
САД $< 140 \text{ мм рт.ст.}$	41,9
ДАД $< 90 \text{ мм рт.ст.}$	58,1
САД < 140 и ДАД $< 90 \text{ мм рт.ст.}$	38,5
ОХС $< 5,0 \text{ ммоль/л}$	24,4
ХС ЛНП $< 3,0 \text{ ммоль/л}$	31,1

Таблица 4

Назначение основных групп профилактических препаратов врачами поликлиник и врачами ГКД пациентам, перенесшим ИМ

Группа препаратов	Частота назначений (%)	
	ПК	ГКД
ИАПФ	49,2	74,6
β -АБ	44,4	74,5
Антиагреганты	33,4	73,3
Статины	10,1	31,7
Антикоагулянты per os	0,4	1,2

Примечание: ПК — поликлиника.

Таблица 5

Назначение пациентам, перенесшим ИМ, других групп сердечно-сосудистых препаратов врачами поликлиник и ГКД

Группа препаратов	Частота назначений (%)	
	ПК	ГКД
Пролонгированные нитраты	34,4	48,4
Диуретики	15,7	38,2
Блокаторы кальциевых каналов	12,0	29,8
Триметазидин	11,4	26,1
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	2,5	6,7
Сердечные гликозиды	2,4	4,4

Примечание: ПК — поликлиника.

Таблица 6

Частота применения инвазивных методов диагностики и терапии ИБС у пациентов, перенесших ИМ

Вид вмешательства	Частота проведения (%)
КАГ	8,1
КШ	4,3
КАП	2,5
КШ или КАП	6,7
Установка ЭКС	0,9

Примечание: ЭКС – электрокардиостимулятор.

врач должен при необходимости дать пациентам рекомендации по изменению образа жизни: отказ от курения, целесообразность физических нагрузок, изменение режима питания и используемой диеты, и отразить это в амбулаторной карте.

Записи о рекомендациях по отказу от курения были обнаружены только в 3 случаях, хотя информация о том, что пациент курит, имелась в картах 15 пациентов. Советы о необходимости физически активного образа жизни обнаружены в картах только 26,3% пациентов. Записи о том, что больному предложена специальная диета и специальный режим питания, обнаружены в 47,3% амбулаторных карт. Приведенные данные, конечно, не свидетельствуют о том, что врачи устно не дают пациентам соответствующих рекомендаций. Речь идет о систематичности отражения данной информации в амбулаторных картах пациента, как того требуют современные стандарты.

Достижение целевых значений основных характеристик пациентов. Международными руководствами установлены следующие целевые значения основных характеристик больных: ИМТ пациента < 25 кг/м², систолическое АД (САД) < 140 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) < 90 мм рт.ст., ОХС в крови < 5,0 ммоль/л, ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л. Целевые значения содержания в крови ХС ЛВП, ТГ и сахара европейским руководством 2003г [7] не установлены.

Изучение амбулаторных карт пациентов, перенесших ИМ, выявило крайне низкий процент случаев, когда достигались целевые значения ИМТ (23,7%), САД (41%), ДАД (58,1%), САД/ДАД (38,5%), ОХС крови (24,4%), ХС ЛНП (31,1%), хотя эти показатели играют существенную роль в прогнозе заболевания (таблица 3).

Назначение пациентам медикаментозных средств профилактики. Международные руководства по вторичной профилактике ССЗ к медикаментозным средствам профилактики относят антитромботические препараты, бета-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), гиполипидемические средства, из которых наибольшее значение имеют статины, а также антикоагулянты *per os*. В таблице 4 отражены данные о назначениях препаратов этих групп пациентам врачами поликлиник до направления на консультацию в ГКД и врачами ГКД на момент первого посещения.

Таблица 7

Суточные дозы аторвастатина, назначаемые врачами поликлиник и ГКД пациентам, перенесшим ИМ

Суточная доза аторвастатина (мг)	Число пациентов (%)	
	ПК	ГКД
5	0,0	0,1
10	0,8	10,0
20	0,3	4,0
40	0,0	0,0

Отметим, что препараты всех профилактических групп, за исключением антикоагулянтов, врачи ГКД назначают пациентам с предшествующим ИМ чаще, чем врачи поликлиник. Однако важен факт, что врачи часто при первом приеме пациентов не отражают в амбулаторной карте предшествующую медикаментозную терапию, назначенную в поликлинике.

До сих пор врачи поликлиник и ГКД не назначают в достаточном объеме антиагреганты – 33,4% и 73,3% соответственно; статины – 10,1% и 31,7% соответственно, а использование не прямых антикоагулянтов практически игнорируют – 0,4% и 1,2% соответственно, хотя количество больных с аритмиями в исследуемой популяции составляет > 19%, с СН – 58% и 7% – перенесших МИ.

Назначение пациентам сердечно-сосудистых препаратов других фармакологических групп

Помимо ИБС у пациентов, включенных в исследование, были и другие ССЗ. Информация о фармакологической коррекции сопутствующей патологии приведена в таблице 5.

Инвазивная терапия ИБС. В заключение необходимо остановиться на вопросах современной терапии у пациентов с ИБС: инвазивная диагностика – КАГ и инвазивная терапия – КАП и КШ. Информация о частоте этих диагностических и терапевтических процедур представлена в таблице 6 и во многом объясняет тот факт, что сердечно-сосудистая смертность и смертность от ИБС в РФ значительно выше, чем в развитых странах мира.

Обсуждение

Вопрос о внимании к ФР совершенно очевиден. Это обсуждалось в статьях, посвященных исследованию в 2001г [2,3], однако изменений в лучшую сторону нет, несмотря даже на появление в 2004г российских рекомендаций [1]. Очевидно, какой-то прогресс в этом вопросе может быть достигнут после появления Приказа Министра Минздравсоцразвития по поводу точно сформулированных правил наблюдения врачами за пациентами с ИБС или с риском развития ИБС.

Следует отметить, что в настоящем исследовании лечащие врачи не принимали никакого участия. Субъективный фактор полностью исключался. В рас-

чет принимались только реальные документы — амбулаторные карты пациентов. Исследования такого типа в большей степени отражают реальную картину практического здравоохранения.

В последние годы в России наблюдается вполне предсказуемый и естественный рост назначения статинов пациентам с ИБС и, в частности, пациентам, перенесшим ИМ. Это подтверждают результаты, полученные в исследованиях 2001 и 2006гг. Вместе с тем в развитых странах увеличение частоты назначения статинов привело к существенному росту процента пациентов, у которых достигнуто целевое значение ОХС в крови [8]. В РФ такой картины не наблюдается. Причин тому несколько.

Во-первых, существует проблема приверженности больного лечению, когда необходима серьезная работа врачей по разъяснению важности приема достаточно дорогостоящих препаратов, которые непосредственно не купируют возникающие приступы.

Во-вторых, врачи часто назначают статины на непродолжительное время и, не контролируя результаты терапии соответствующими анализами, по результатам которых можно судить о необходимости коррекции дозировок. Характерно, что российские специалисты нередко назначают статины в минимальных дозах. Соответствующие данные по поводу суточных доз наиболее часто назначаемых статинов (симвастатин и аторвастатин) представлены в таблицах 7-8.

Аналогичная картина наблюдается не только среди статинов, но и в области применения антигипертензивных препаратов, поэтому целевые значения АД не достигаются.

По поводу инвазивной диагностики и инвазивной терапии уже достаточно много известно [2-4]. Очевидно, если прогресс в решении этой проблемы будет в РФ таким медленным, уровень смертности от ССЗ развитых стран Европы и мира в России никогда не будет достигнут.

Литература

1. ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция атеросклероза ВНОК 2004; 37 с. www.cardiosite.ru.
2. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др., Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере московской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 3(1): 53-60.
3. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др., Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия. Кардиоваск тер профил 2006; 1: 49-54.
4. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.

Таблица 8

Суточные дозы симвастатина, назначаемые врачами поликлиник и ГКД пациентам, перенесшим ИМ

Суточная доза аторвастатина (мг)	Число пациентов (%)	
	ПК	ГКД
5	0,0	0,1
10	2,7	10,0
20	0,8	5,7
40	0,1	0,7

Таким образом, состояние вторичной профилактики ИБС у больных, перенесших ИМ, в РФ на 2006г можно оценить как неудовлетворительное. Практически все рекомендуемые алгоритмы вторичной профилактики либо не используется совсем, либо применяются не в полном объеме, либо недостаточно эффективно. До тех пор, пока ситуация не изменится, ожидания улучшения печальных показателей российской статистики в области ССЗ с большой долей вероятности можно отнести к категории напрасных. Если, разумеется, не сделать своевременных или, скорее, уже несколько запоздалых выводов.

Выводы

Специалисты отечественного здравоохранения практически не уделяют внимания отражению в рабочей документации наличия некорректируемых ФР (наследственности по ИБС) и ФР, связанных с образом жизни пациентов (курение, ФА и избыточная МТ), перенесших ИМ.

Выявлен крайне низкий процент случаев, когда достигались целевые значения ИМТ, САД ДАД, ОХС, ХС ЛНП у пациентов, перенесших ИМ.

Врачи поликлиник и ГКД не назначают в достаточном объеме постинфарктным больным антиагреганты, статины и непрямые антикоагулянты.

Частота использования методов инвазивной диагностики и инвазивной терапии у больных, перенесших ИМ, находится на низком уровне.

Поступила 10/04-2009

Оценка фармакодинамики и клинической эффективности клопидогрела и atorvastatina у больных с острым коронарным синдромом и гиперлипидемией

А.С. Сивков^{1*}, С.В. Пауков², Р.Ш. Балугян², В.Г. Кукес¹, М.В. Журавлёва¹, С.И. Сивков¹, Т.Н. Фарафонова¹

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²ТКБ № 23 им. “Медсантруд”. Москва, Россия

Pharmacodynamics and clinical effectiveness of clopidogrel and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome and hyperlipidaemia

A.S. Sivkov^{1*}, S.V. Paukov², R.Sh. Balugyan², V.G. Kukes¹, M.V. Zhuravleva¹, S.I. Sivkov¹, T.N. Farafonova¹

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²“Medsantrud” City Clinical Hospital No. 23. Moscow, Russia

Цель. Изучить фармакодинамику и клиническую эффективность клопидогрела и atorvastatina у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы. В исследование включены 90 пациентов с ОКС и ГЛП II A и II B типов, разделенные на III группы: I группа больных – монотерапия клопидогрелом; II группа – сочетанная терапия клопидогрел + atorvastatin; III группа – монотерапия atorvastatinом. У больных оценивали липидный спектр (ЛС) крови, индуцированную агрегацию тромбоцитов (ИАТ), определяли активность изофермента 3A4 цитохрома P-450.

Результаты. Клопидогрел, не оказывая существенного влияния на ЛС крови, достоверно снижает ИАТ, причем его эффективность сохраняется и при комбинированной терапии с atorvastatinом, несмотря на подавление активности изофермента 3A4 цитохрома P-450. Гиполипидемический эффект atorvastatina сохраняется как при монотерапии, так и при комбинированном его применении с клопидогрелом. Гиполипидемический препарат atorvastatin обладает слабым антиагрегантным действием при монотерапии, что отражено в достоверном снижении ИАТ на 3 мес. лечения.

Заключение. Высокая эффективность антитромботического препарата клопидогрела и гиполипидемического препарата atorvastatina открывает широкие возможности использования этих препаратов в кардиологической практике, в т.ч. у больных с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, артериальная гипертония, гиперлипидемия, лечение.

Aim. To study pharmacodynamics and clinical effectiveness of clopidogrel and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (ACS) and hyperlipidaemia (HLP).

Material and methods. The study included 90 patients with ACS and Type IIA or IIB HLP. Group I received clopidogrel monotherapy, Group II – a combination of clopidogrel and atorvastatin, and Group III – atorvastatin monotherapy. Blood lipid profile (LP), induced platelet aggregation (IPLA), and cytochrome P-450 3A4 isoenzyme were measured.

Results. Clopidogrel did not affect blood LP, but significantly reduced IPLA. Its effectiveness was also demonstrated in combination with atorvastatin, despite reduced activity of cytochrome P-450 3A4 isoenzyme. Lipid-lowering effect of atorvastatin was observed both for monotherapy and its combination with clopidogrel. Atorvastatin monotherapy has a mild anti-aggregant effect: IPLA was reduced as early as during the third month of the treatment.

Conclusion. High effectiveness of an anti-platelet agent clopidogrel and a lipid-lowering medication atorvastatin opens a window for their wide use in cardiology practice, in particular, for ACS patients.

Key words: Acute coronary syndrome, arterial hypertension, hyperlipidaemia, treatment.

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: elmed@yandex.ru
Тел.: 8-916-914-86-71

[*Сивков А.С. (*контактное лицо) – доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ²Пауков С.В. – зав. третьим терапевтическим отделением, ²Балугян Р.Ш. – зав. биохимической лабораторией, ¹Кукес В.Г. – зав.кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ¹Журавлёва М.В. – профессор этой же кафедры, ¹Сивков С.И. – доцент этой же кафедры, ¹Фарафонова Т.Н. – ассистент этой же кафедры].

Известно, что повышение уровня общего холестерина (ОХС) сыворотки крови и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) является фактором риска развития атеросклероза.

Многие клинические и экспериментальные наблюдения указывают на то, что длительная медикаментозная гиполипидемическая терапия уменьшает атеросклеротические повреждения, тем самым снижая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Как показали многочисленные, клинические наблюдения, большой интерес представляют в настоящее время ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, которые обладают высокими эффективностью и безопасностью в сочетании с хорошей переносимостью, в т.ч. при длительном применении.

Коронарная болезнь сердца (КБС) — хроническое заболевание, протекающее с периодами стабильного течения и обострений. Период обострения КБС обозначают как острый коронарный синдром (ОКС). Этим термином объединяют такие клинические состояния, как инфаркт миокарда (ИМ), включая неQ-ИМ, мелкоочаговый, микроинфаркт и др., и нестабильная стенокардия (НС). НС и ИМ являются разными клиническими проявлениями единого патофизиологического процесса, а именно тромбоза различной степени выраженности над надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия коронарных артерий, и последующих дистальных тромбозов. Основная роль в происхождении ОКС принадлежит внутрикоронарному тромбозу. Ведущей причиной ишемических нарушений, обусловленных атеросклерозом — ишемический инсульт, острый ИМ и др., служит тромбоз артериальных сосудов (атеротромбоз) [1-8,10,13].

Что касается препаратов из группы статинов, особенно аторвастатина, в настоящее время есть данные, что эти препараты помимо снижения содержания атерогенных липопротеидов в плазме крови, способны вызывать ряд эффектов, называемых плеiotропными (от греч. *pleios* “множественный” и *trōpos* “действие”). К ним, в частности, относятся: улучшение функции сосудистого эндотелия, замедление окислительных реакций, антиагрегационное и противовоспалительное действия. Механизм возникновения этих эффектов сложен и изучен не полностью. Тем не менее, подтверждение этих эффектов в многочисленных исследованиях [3,10] делает препараты из группы статинов одними из ведущих лекарственных средств для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и других атеросклеротических сосудистых поражений. При этом статины оттеснили на второй план традиционные гиполипидемические средства — никотиновую кислоту, фибраты, анионообменные смолы [3,4,9,11,12].

Среди статинов видное место занимает препарат аторвастатин Аторис (КРКА, Словения).

Клопидогрел является мощным антиагрегационным препаратом, необратимо блокирующим аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегацию тромбоцитов (ИАТ) и обладающим синергичным антиагрегационным эффектом в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК). В ряде многоцентровых исследований этот препарат продемонстрировал высокую эффективность в предотвращении ишемических осложнений и смертности у пациентов с проявлениями атеросклероза, перенесших чрескожные коронарные вмешательства при НС и ИМ [6,8].

Целью настоящего исследования явилась оценка фармакодинамики и клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов — клопидогрел и аторвастатин у больных с ОКС и ГЛП.

Материал и методы

Фармакодинамика и клиническая эффективность изучались у 90 больных с ОКС, НС I-III классов по Braunwald и ГЛП II А и II Б типов, не получавших предшествующего лечения антиагрегационными препаратами и клопидогрелом. Из них, у 79 больных имела место артериальная гипертония (АГ) I-II степеней (ст.), которые получали традиционную антигипертензивную терапию: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция, диуретики. Практически все больные, принимавшие β-АБ, не имели длительного курса лечения (постоянно, в течение полугода и более) этими препаратами. У всех больных имела место НС. У этих больных отсутствовали нарушения ритма и проводимости, требующие постоянной антиаритмической терапии, а также проявления сердечной недостаточности (СН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА). Часть больных постоянно принимала пролонгированные нитраты.

Больные были разделены на 3 группы (n=30 в каждой).

I группа — терапия клопидогрелом 300 мг в первые сут, далее по 75 мг/сут. в течение месяца без липид-снижающей терапии.

II группа — терапия клопидогрелом 300 мг в первые сут, далее 75 мг/сут. + аторвастатин, с подбором дозы 10-80 мг/сут. на основании целевого уровня ХС ЛНП с продолжительностью наблюдения 4 мес.

III группа — терапия аторвастатином, подбор дозы 10-80 мг/сут. титрованием на основании целевых уровней ХС ЛНП, продолжительностью наблюдения 4 мес.

При распределении в выше указанные группы наблюдения пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, типам ГЛП, характеру и степени выраженности нарушений липидного спектра (ЛС), а также сердечно-сосудистой патологии: ИБС, НС, АГ. Клинико-демографическая характеристика больных в этих группах представлена в таблице 1.

При распределении больных в указанные группы наблюдения были использованы критерии исключения, руководствуясь которыми в исследовании отсутствовали больные, не соответствующие предъявляемым требованиям.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных АГ и с ГЛП в трех группах

Отдельные признаки, характеризующие больных	Терапия клопидогрелом (I гр.) (n=30)	Терапия клопидогрелом + аторвастатин (II гр.) (n=30)	Терапия аторвастатином (III гр.) (n=15)
Число больных (n)	30	30	30
Мужчины/Женщины (n)	2/28	3/27	6/24
Средний возраст (лет) (M±m)	55,6±1,48	54,7±1,39	54,9±1,42
Колебания возраста (лет)	41 – 71	42 – 73	40 – 75
II (А) тип ГЛП	20	13	14
II (Б) тип ГЛП	10	17	16
АГ (I–II ст)	26	28	25

В группы исследования не включали больных со вторичными ГЛП вследствие гипотиреоза, сахарного диабета, панкреатита, холестаза, нефротического синдрома, ожирения III–IV ст.; больных с наличием выраженной СН (III–IV ФК по NYHA), с заболеваниями сердца некоронарного происхождения, с нарушениями ритма и проводимости, требующими постоянной антиаритмической терапии, с симптоматическими АГ (почечными, эндокринными); больных с исходно повышенным уровнем печеночных ферментов на 50% выше верхней нормы, больных с заболеваниями почек с явлениями почечной недостаточности; а также пациентов с известной индивидуальной непереносимостью статинов и клопидогрела.

В течение исследования пациенты не принимали другие гиполипидемические препараты: статины, фибраты, никотиновую кислоту, пробукол, эйзетрол, а также препараты, перекрестного с аторвастатином действия: эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, интраконазол, циклоспорин, индинавир, ритонавир, ниацин, фенитоин, флуконазол. Не рекомендовали одновременное назначение клопидогрела и варфарина в связи с повышенным риском кровотечения. Клопидогрел может потенцировать эффект АСК на агрегацию тромбоцитов (АТ). Такое фармакодинамическое взаимодействие повышает риск кровотечения, поэтому совместное применение этих препаратов было возможным в течение не более одного года.

У всех обследуемых пациентов изучали следующие показатели ЛС – содержание в сыворотке крови общих липидов, триглицеридов (ТГ) и ОХС, ХС ЛНП и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). ХС ЛНП и ХС ЛОНП вычисляли по формулам: $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ХС\ ЛОНП$; где $ХС\ ЛОНП = ТГ : 2,2$; холестеринный коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ОХС - ХС\ ЛВП) : ХС\ ЛВП$; оценка индуцированной АТ (ИАТ %) – концентрацию тромбоци-

тов подсчитывали на анализаторе АТ БИОЛА (модель LA230). Подготовленную к исследованию оттитрованную плазму разливали по 0,3 мл в кюветы для агрегометра, с последующим применением индуктора агрегации АДФ (нормальные величины ИАТ = 4,46–9,92%). Использовали Лидокаиновый тест (MEGX – тест) для анализа биотрансформации исследуемых препаратов – определение активности изофермента цитохрома P-450 – 3A4 в крови в нг/мл – норма 40–80 нг/мл; показатели нижеприведенных нормальных величин указывают на возможность взаимодействия лекарственных средств на уровне системы биотрансформации: от 20 до 40 нг/мл – умеренное подавление активности изофермента; < 20 нг/мл – выраженное подавление активности последнего.

Результаты и обсуждение

I группу (терапия клопидогрелом) составили 30 больных в возрасте 41–71 года (средний возраст 55,6±1,48); из них 2 мужчин, 28 женщин. У всех больных диагностирована ГЛП: II А типа (n=20) и II Б типа (n=10). У всех пациентов имели место ИБС, НС; АГ I и II ст. – у 26 пациентов. Контроль ЛС, биохимическое исследование крови, а также АТ и MEGX-тест осуществляли до начала лечения и через 1 мес. терапии.

У пациентов I группы клопидогрел назначали в дозе 300 мг (1-е сут.), в последующем 75 мг/сут. У пациентов II группы (терапия клопидогрел + Аторис) клопидогрел назначали в дозе 300 мг (1-е сут.), в последующем 75 мг/сут., Аторис назначали в первоначальной дозе 10 мг/сут. с последующей коррекцией дозы на каждом контрольном этапе обследования. Доза препарата при необходимости увеличивалась и колебалась у разных больных от 10 до 80 мг/сут. У пациентов III группы (терапия Аторисом) Аторис назначали в первоначальной дозе

Таблица 2

Динамика показателей ЛС крови у больных с ГЛП на фоне терапии клопидогрелом (I группа; n=30)

Показатели	До начала лечения	Через месяц после начала лечения
ОХС, ммоль/л	7,08±0,13	7,04±0,15
ТГ, ммоль/л	2,16±0,12	2,20±0,14
ХС ЛВП, ммоль/л	1,18±0,14	1,14±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,92±0,13	4,90±0,14
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,98±0,07	1,00±0,09
КА	5,0±0,09	5,17±0,10

Примечание: динамика средних величин каждого из показателей ЛС крови – статистически недостоверна $p > 0,5$.

Таблица 3

Динамика концентрации MEGX на фоне лечения клопидогрелом у больных I группы (n=30)

Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 15 дней лечения	Через 30 дней лечения
	46,2±1,86	**** 60,4±1,57	**** 75,0±1,68
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 50,2%	+ 86,5%
Пределы колебаний нг/мл	41 – 68	45,0 – 74,0	51,0 – 80

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

10 мг/сут. с последующей коррекцией дозы на каждом контрольном этапе обследования. Доза препарата при необходимости увеличивалась и колебалась у разных больных от 10 до 80 мг/сут.

Динамика показателей ЛС крови у больных I группы представлена в таблице 2.

До начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных: ОХС в среднем составил 7,08±0,13 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,92±0,13 ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена и составила в среднем 2,16±0,12 ммоль/л. Отмечалось также повышение ХС ЛОНП и КА – 0,98±0,07 и 5,0±0,09, соответственно. Отмечено снижение антиатерогенных ХС ЛВП, составивших в среднем 1,18±0,14 ммоль/л. На фоне терапии клопидогрелом через 1 мес. вышеуказанные показатели практически остались без существенных изменений. Динамика средних величин каждого из показателей ЛС была статистически недостоверна (p>0,5).

В группе больных, принимавших клопидогрел (I группа) в начале исследования концентрация MEGX находилась в пределах нормы, составляя в среднем 46,2±1,86 нг/мл; в дальнейшем на фоне лечения наметилась тенденция к увеличению концентрации MEGX в целом, хотя колебания отдельных концентраций продолжали находиться в пределах нормы. В конце исследования концентрация MEGX составила в среднем 75,0±1,68 нг/мл. Изменение концентрации MEGX было статистически достоверно. Динамика концентрации MEGX на фоне терапии клопидогрелом у больных I группы представлена в таблице 3 и на рисунке 1. Полученные данные свидетельствуют о хорошей активности изофермента 3A4, который метаболизирует клопидогрел с образованием активного метаболита, чем объясняется его положительный антиагрегантный эффект.

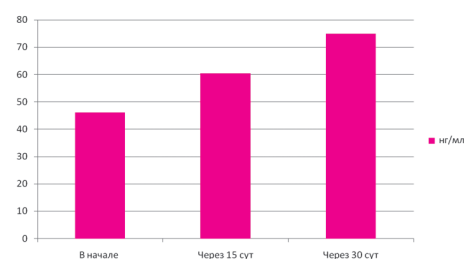


Рис. 1 Динамика концентрации MEGX (нг/мл) у пациентов I группы (терапия клопидогрелом)

На фоне лечения клопидогрелом отмечена выраженная положительная динамика ИАТ, которая была в начале исследования повышена у всех больных данной группы. Уже на 15 день АТ снизилась на 43,8%. В дальнейшем сохранялась заметная тенденция к снижению, достигнув максимальной величины (-70%) на 30 день лечения клопидогрелом (таблица 4).

II группа – терапия клопидогрелом + Аторис (n=30); из них 3 мужчин, 27 женщин в возрасте 42-73 лет (средний возраст 54,7±1,39) с ГЛП II А типа (n=13 и II Б типа n=17). Контроль ЛС, биохимическое исследование крови, АТ и MEGX-тест у больных II группы производились до начала лечения и через 1,2,3,4 мес. после. У всех пациентов имели место ИБС, НС; АГ I и II ст. была у 28 пациентов. У пациентов II группы клопидогрел назначали в дозе 300 мг/сут. (1-е сут.), в последующем 75 мг/сут., Аторис – в первоначальной дозе 10 мг/сут. с последующей коррекцией дозы на каждом контрольном этапе обследования. Доза препарата при необходимости увеличивалась и колебалась у разных больных от 10 до 80 мг/сут.

Динамика показателей ЛС крови у больных II группы представлена в таблице 5 и на рисунке 2. До начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические изменения. ОХС, ТГ, ХС ЛНП,

Таблица 4

Динамика ИАТ на фоне терапии клопидогрелом (I группа; n=30)

	До начала лечения	На фоне проводимой терапии		
		На 15 день	На 21 день	На 30 день
ИАТ (% на 4 мин)	19,5±0,07	****	****	****
		10,9±0,17	8,68±0,15	5,42±0,12
		-43,8%	-55,5%	-72,2%

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

Таблица 5

Динамика показателей ЛС крови у больных с ГЛП на фоне сочетанной терапии клопидогрел + Аторис (II группа; n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		через 1 мес.	через 2 мес.	Через 3 мес.	через 4 мес.
ОХС, ммоль/л	7,12±0,13	**** 5,81±0,14 -18,2%	**** 5,20±0,16 -26,7%	**** 5,03±0,17 -29,1%	**** 4,75±0,15 -33,1%
ТГ, ммоль/л	2,08±0,11	** 1,68±0,12 -19,2%	*** 1,62±0,13 -22,1%	*** 1,57±0,15 -26,4%	*** 1,49±0,14 -28,4%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,22 ± 0,12	1,18±0,13	1,20±0,14	1,19±0,15	1,11±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,94±0,14	**** 3,87±0,13 -21,6%	**** 3,27±0,16 -33,8%	**** 3,14±0,17 -36,4%	**** 2,97±0,15 -39,9%
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,94 ± 0,05	** 0,76±0,06 -19,1%	0,73±0,05 -22,3%	** 0,71±0,08 -26,6%	** 0,67±0,07 -28,7%
КА	4,82 ± 0,12	**** 3,92±0,13 -19,1%	**** 3,33±0,155 -22,3%	**** 3,26±0,16 -30,9%	**** 3,28±0,14 -31,9%
Средняя суточная доза препарата Аторис, мг (M±m)		10,0±0	19,38±1,69	29,33±1,88	36,0±3,63

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

ХС ЛОНП составили: 7,1±0,13 ммоль/л; 2,08±0,11 ммоль/л; 4,94±0,14 ммоль/л; 0,94±0,05 ммоль/л, соответственно; КА — 4,82±0,12 ммоль/л. Концентрация ХС ЛВП была снижена до 1,22±0,12 ммоль/л.

На фоне терапии отмечена положительная динамика показателей ЛС. Через 1 и 2 мес. появились заметные позитивные изменения — уменьшение ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА. Через 3 и 4 мес. динамика вышеуказанных показателей оставалась статистически достоверной, стала гораздо более выраженной, что также сопровождалось достоверным снижением ХС ЛОНП. Что касается концентрации ХС ЛВП, то существенная динамика отсутствовала, была статистически недостоверна.

Во II группе зарегистрировано колебание концентрации MEGX от 20 до 40 нг/мл, что указывало на небольшое снижение активности изофермента 3A4. Поэтому, по всей вероятности, в отдельных случаях наблюдается недостаточное образование метаболита клопидогрела, что объясняет более сла-

бый антиагрегантный эффект. Через 4 мес. от начала лечения, в целом по всей группе, в среднем отмечено уменьшение концентрации MEGX до 26,8±1,36 нг/мл по отношению к исходным данным 31,5±0,73 нг/мл. При детальной оценке этой группы оказалось, что у части больных (n=16), у которых суточная доза Аториса была в пределах 40-80 мг/сут. произошло значительное снижение концентрации MEGX по отношению к исходным данным. На основании ретроспективной оценки всей группы в целом были выделены: подгруппа А (n=14), у которых доза Аториса на протяжении всего исследования < 20 мг/сут. и подгруппа Б (n=16), у которых к концу исследования доза Аториса колебалась — 40-80 мг/сут. При анализе динамики концентрации MEGX в пределах каждой подгруппы было отмечено, что в подгруппе А обозначилась умеренная тенденция к повышению концентрации MEGX на протяжении всего исследования, тогда как в подгруппе Б на фоне увеличения дозы Аториса произошло резкое падение концентрации MEGX. Данные по динамике концентрации MEGX по всей группе в целом, и по подгруппам А и Б представлены в таблице 6 и на рисунке 3. Динамика показателей концентрации MEGX была статистически достоверна.

При оценке ИАТ, которая была повышена в начале исследования, на фоне сочетанной терапии отмечена достоверная динамика, хотя степень снижения АТ, будучи весьма заметной, все же была не так выражена, как на фоне изолированного применения клопидогрела (таблица 7).

III группу (Аторис) составили 30 пациентов в возрасте 40-75 лет (средний возраст 54,9±1,42). ГЛП II А типа наблюдалась у 14, II Б типа у 16 больных. У всех пациентов имели место ИБС, НС; АГ I и II ст. была у 25 больных. Контроль ЛС, био-

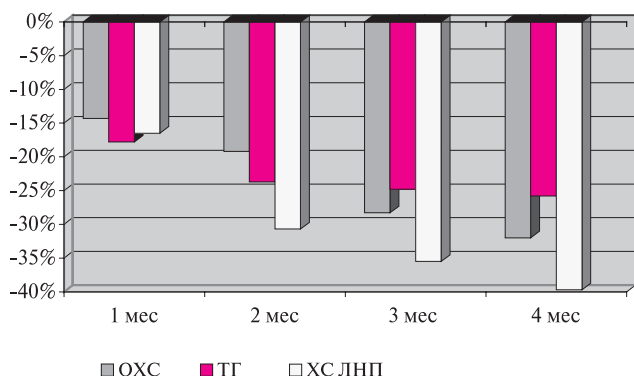


Рис. 2 Динамика показателей ЛС крови у пациентов II группы на фоне терапии клопидогрел + Аторис по отношению к исходным данным в %.

Таблица 6

Динамика концентрации MEGX на фоне терапии препаратом клопидогрел + Аторис у больных II группы (n=30)

По всей группе в целом (n = 30)				
Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	31,5±0,73	*** 35,0±0,77	**** 35,3±0,78	*** 26,8±1,36
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 11,1%	+ 13,6%	+ 14,9%
Пределы колебаний, нг/мл	20 – 36	21 – 38	23 – 40	10 – 40
Подгруппа А (n=14) – Аторис до 20 мг/сут.				
Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	32,0±1,1	* 35,5±1,2	** 36,2±1,14	* 38,0±1,47
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 10,9%	+ 13,1%	+ 18,7 %
Пределы колебаний, нг/мл	20 – 36	22 – 38	23 – 40	25 – 40
Подгруппа Б (n=16) – Аторис 40-80 мг/сут.				
Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	31,0±0,89	* 34,6±1,2	** 35,4±1,17	**** 17,0±0,66
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 11,6%	+ 14,2%	-45,2 %
Пределы колебаний, нг/мл	20 – 32	21 – 37	23 – 39	10 – 19

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

Таблица 7

Динамика значений ИАТ на фоне терапии клопидогрел + Аторис (II группа; n=30)

До начала лечения		На фоне проводимой терапии			
		Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 4 мес.
ИАТ (% на 4 мин)	16,5± 0,09	**** 12,6±0,06 -23,6%	**** 12,05±0,06 -27,0%	**** 11,69±0,06 -29,1%	**** 11,53±0,06 -30,1%

химическое исследование крови, АТ и MEGX-тест у больных III группы осуществлялся до начала лечения и через 1,2,3,4 мес. терапии. У пациентов III группы Аторис назначали в первоначальной дозе 10 мг/сут. с последующей коррекцией на каждом контрольном этапе обследования. Суточная доза препарата при необходимости увеличивалась и колебалась у разных больных – 10-80 мг.

Динамика показателей ЛС крови у больных III группы представлена в таблице 8 и на рисунке 4.

До начала лечения отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных; ОХС в среднем составил 7,12±0,12 ммоль/л, концентрация ХС ЛНП – 4,96±0,12 ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена и составила 2,13±0,11 ммоль/л. Отмечалось повышение ХС ЛОНП и КА – 0,97±0,07 ммоль/л и 4,98±0,10, соответственно; отмечено снижение антиатерогенных ХС ЛВП до 1,19±0,13 ммоль/л. На фоне терапии Аторисом, уже через 1 и 2 мес. наблюдали заметную динамику, характеризующуюся изменением ряда показателей: уменьшением ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА.

Через 3 и 6 мес. изменения вышеуказанных статистически достоверных показателей стали гораздо более выраженными; отмечено статистически достоверное снижение ХС ЛОНП. Что каса-

ется антиатерогенных ХС ЛВП, то колебания их концентрации были весьма незначительные и статистически недостоверные.

При оценке динамики концентрации MEGX у больных III группы было отмечено, что в начале лечения концентрация MEGX находилась в пределах нормы с тенденцией к умеренному повышению. По аналогии с предыдущей группой были выделены подгруппа А (n=15), у которых доза Аториса не превышала 20 мг/сут. и подгруппа В (n=15), где доза Аториса была более высокой и колебалась в пределах 40-80 мг/сут. Динамика концентрации MEGX у пациентов этой группы представлена в таблице 8. Изменения были статистически достоверны (табли-

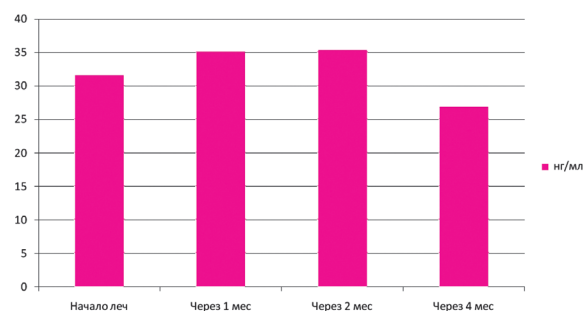


Рис. 3 Динамика концентрации MEGX (нг/мл) у пациентов II группы (клопидогрел + Аторис).

Таблица 8

Динамика показателей ЛС крови у больных с ГЛП на фоне терапии Аторисом (III группа; n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	через 6 мес.
ОХС, ммоль/л	7,12±0,12	**** 5,88±0,14 -17,4%	**** 5,34±0,13 -25,0%	**** 5,07±0,15 -28,8%	**** 4,83±0,14 -32,1%
ТГ, ммоль/л	2,13±0,11	** 1,70±0,12 -20,2%	*** 1,60±0,13 -24,9%	*** 1,58±0,14 -25,8%	*** 1,54±0,15 -27,7%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,19±0,13	1,17±0,11	1,16±0,12	1,14±0,14	1,13±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,96±0,15	**** 3,94±0,13 -20,5%	**** 3,45±0,14 -30,4%	**** 3,21±0,15 -35,3%	**** 3,00±0,16 -39,5%
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,97±0,07	** 0,77±0,06 -20,6%	**** 0,73±0,08 -24,7%	** 0,72±0,07 -25,8%	** 0,70±0,08 -27,8%
КА	4,98±0,10	**** 4,02±0,11 -19,3%	**** 3,60±0,12 -27,7%	**** 3,45±0,14 -30,7%	**** 3,27±0,13 -34,3%
Средняя суточная доза препарата Аторис, мг (M±m)		10,0±0	19,66±1,82	30,0±1,89	36,67±4,03

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02.

Таблица 9

Динамика концентрации MEGX на фоне терапии Аторисом больных III группы (n=30)

По всей группе в целом (n = 30)				
Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	48,35±1,17	**** 57,45±1,09	**** 66,6±1,0	**** 58,1±1,1
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 18,8 %	+ 37,7%	+ 20,2%
Пределы колебаний нг/мл	40 – 54	36 – 60	48 – 70	58 – 80
Подгруппа А (n=14) – доза Аториса до 20 мг/сут.				
Концентрация MEGX, нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	50,5±0,92	**** 58,7±1,15	*** 68,4±1,54	**** 76,2±1,23
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 16,2 %	+ 35,4%	+ 50,9%
Пределы колебаний, нг/мл	48 – 54	45 – 60	50 – 70	64 – 80
Подгруппа Б (n=16) – суточная доза Аториса 40-80 мг/сут.				
Концентрация MEGX, нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	46,2±1,54	**** 56,2±1,84	**** 64,9±1,23	*** 40,1±0,92
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 21,6 %	+ 40,5%	- 13,2%
Пределы колебаний, нг/мл	42 – 52	46 – 68	48 – 64	28 – 40

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

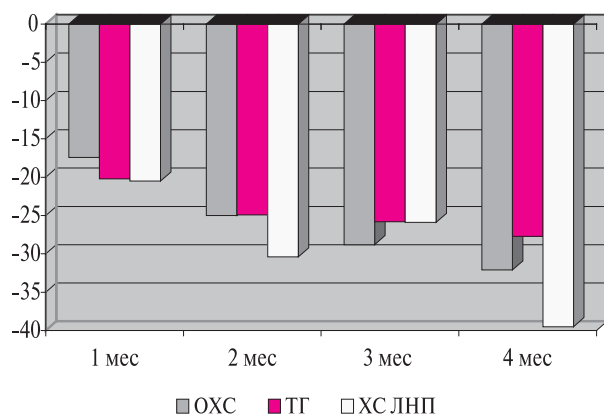


Рис. 4 Динамика показателей ЛС крови у пациентов III группы на фоне терапии Аторисом по отношению к исходным данным в %.

ца 9 и рисунок 5). В подгруппе А концентрация MEGX, находясь в пределах нормы, имела тенденцию к увеличению средних величин к концу исследования. В подгруппе Б первоначально динамика средних величин была практически аналогична таковой в подгруппе А, однако на 4 мес. исследования на фоне увеличения дозы Аториса отмечается падение концентрации MEGX, что, вероятно, связано с недостаточным образованием активного метаболита Аториса. Такая ситуация у отдельных больных может увеличивать риск возникновения побочных эффектов, в т.ч. возможность развития рабдомиолиза.

Существенная динамика изначально повышенной ИАТ на фоне изолированной терапии

Таблица 10

Динамика значений ИАТ на фоне терапии Аторисом (III группа; n=30)

До начала лечения		На фоне проводимой терапии			
		через 1 мес.	через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 4 мес.
ИАТ (% на 4 мин)	16,51±0,12	16,23±0,13	16,13±0,15	* 15,9±0,14 -3,2%	* 16,04±0,14 -2,9%

Аторисом отсутствовала в течение первых 2 мес. и лишь на 3 и 4 мес. отмечено не резкое статистически достоверное снижение ИАТ (таблица 10).

Оба препарата хорошо переносились больными во всех группах наблюдения; побочные эффекты отсутствовали.

Таким образом, можно отметить высокую эффективность Аториса как антигиперлипидемического препарата. Препарат клопидогрел в группе сочетанной терапии Аториса с клопидогрелом, практически не влиял на антигиперлипидемическую терапию Аториса, которая оставалась эффективной и практически не отличалась от таковой в группе больных, принимавших Аторис. Клопидогрел без сочетанного применения с препаратом Аторис практически не оказывал никакого влияния на состояние ЛС крови у больных с ГЛП II А и II Б типов. При MEGX-тесте у больных на фоне терапии клопидогрелом концентрация MEGX колебалась в пределах нормы, что указывает на достаточное количество активного метаболита препарата и его высокую эффективность.

При сочетанной терапии клопидогрел + Аторис наблюдается подавление изофермента 3A4, особенно в случаях, когда суточная доза Аториса находится

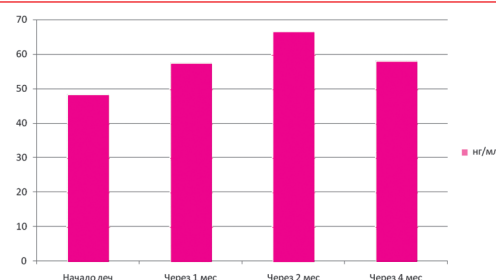


Рис. 5 Динамика концентрации MEGX (нг/мл) в III группе больных, принимавших Аторис.

в пределах 40-80 мг. По всей вероятности это связано с уменьшением образования активного метаболита клопидогрела, что способствует более слабому его антиагрегантному эффекту. При монотерапии Аторисом снижение концентрации MEGX имеет место только в случаях повышения суточной дозы препарата до 40-80 мг, не сопровождающегося уменьшением эффективности данного препарата и возникновением каких-либо побочных эффектов. Изолированное применение препарата клопидогрел показало его выраженную эффективность в качестве дезагреганта. Сочетанное применение клопидогрела с Аторисом также свидетельствует об его эффективности.

Литература

1. Карпов Р.С., Кобалава Ж.Д., Коломин Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость Ловастатина у пациентов с гиперхолестеринемией. Кардиология 1997; 5: 52-4.
2. Козлов А.А. Эффективность Ловастатина и Симвастатина в коррекции атерогенных дислипидемий, нарушений структурно-метаболических свойств тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией (результаты 6-месячного наблюдения). Дисс канд мед наук. Тюмень 1997.
3. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Москва "ГЭОТАРМЕД" 2004.
4. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва "Рефарм" 2004.
5. Славина Н.Н., Оверков О.В., Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия: краткосрочное применение клопидогрела с использованием нагрузочной дозы, влияние на индуцированную аденозинфосфатом агрегацию тромбоцитов. Кардиология 2000; 12: 30-7.
6. Bacer S, Joffe B, Grundy E, et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with probucol. S African Med J 1982; 62: 7-11.
7. Davignon J, Montigny M, Dufour R. HMG-CoA reductase inhibitors: a look back and a look ahead. Can J Card 1992; 8: 843-64.
8. Darius H, Reckless JP. Accelerated inhibition of platelet activity by clopidogrel loading dose in patients following coronary stent implantation. Eur Heart J 1999; 20: Abstr suppl: 43A.
9. East C, Bilheimer D, Grundy S. Combination drug therapy for familial combined hyperlipidemia. Ann Intern Med 1988; 109: 25-32.
10. Martin G, Duez H, Blancvart C, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA - I. J Clin invest 2001; 107(11): 1423-32.
11. Mukhtar RY, Reckless JP. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? Curr Opin Lipidol 2005; 16: 640-7.
12. Pavia H, Thelen KM, van Coster R, et al. High - dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 60-8.
13. Laasonen R. On the mechanisms of statin-induced myopathy. Clin Pharmacol Ther 2006; E-pub.

Поступила 22/12-2008

Влияние комбинированного препарата, содержащего магний и пиридоксин, на показатели гемостаза у юношей с первичным пролапсом митрального клапана

С.А. Чепурненко

Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Combination of magnesium and pyridoxine: effects on hemostasis in young men with primary mitral valve prolapse

S.A. Chepurnenko

Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Определить распространенность и степень выраженности нарушений гемостаза у юношей с пролапсом митрального клапана (ПМК); оценить варианты корригирующей терапии.

Материал и методы. У 500 юношей с ПМК исследованы 16 показателей гемостаза по стандартным методикам. В группе больных со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями организма ($n=73$) с целью коррекции функционально-метаболических нарушений проведена терапия комбинацией магния с пиридоксином в течение 1 мес.

Результаты. Исходная функциональная активность тромбоцитов была на 16,9 % выше, чем в группе контроля (ГК). Количество спонтанно образующихся тромбоцитарных агрегатов в 5,8 раза превышало ГК, а дезагрегация была на 47,6 % ниже; увеличено содержание продуктов паракоагуляции: фибриногена Б, фибрин-мономерных комплексов, растворимого фибрина в 6,7, 4,28 и 5,3 раза, соответственно, по сравнению с ГК. Уменьшение концентрации эндогенного гепарина на 94,5 %, наряду с пониженной на 14,3 % выработкой антитромбина III свидетельствовали об угнетении эндогенной системы антикоагулянтной защиты. Концентрация фибриноген-гепарина и продуктов деградации фибрина превышала нормальные показатели в 2,58 и 3,38 раза. Гематокрит на 15,8 % был выше, а свободная седиментация эритроцитов на 16,4 % ниже, чем в ГК ($p<0,05$); агрегация эритроцитов превышала значения в ГК в 18,64 раза. Лечение снизило коагуляционный потенциал крови и повысило активность эндогенного гепарина при одновременной активации ферментативного фибринолиза.

Заключение. Терапия комбинацией магния с пиридоксином положительно действовала на показатели гемостаза. Однако отсутствие отчетливого влияния препарата на реологические свойства крови диктует необходимость включения в комплексную терапию средств, более эффективно улучшающих микроциркуляцию у юношей с ПМК.

Ключевые слова: юноши, пролапс митрального клапана, гемостаз, фибринолиз, агрегация тромбоцитов.

Aim. To study the prevalence and severity of hemostasis disturbances in young men with mitral valve prolapse (MVP) and reduced compensatory and adaptive organism potential; to assess corrective therapy variants.

Material and methods. In 500 young men with MVP, 16 hemostasis parameters were studied by standard methods. Among patients with reduced compensatory and adaptive potential ($n=73$), the combination of magnesium and pyridoxine (2 tablets 3 times per day for one month) was administered to correct functional and metabolic disturbances.

Results. At baseline, platelet (PL) functional activity was 16,9 % higher than in control group. The number of spontaneous PL aggregates was 5,8 times higher, disaggregation — 47,6 % lower, and levels of paracoagulation products (fibrinogen B, fibrin-monomer complexes, soluble fibrin) — by 6,7, 4,28 and 5,3 times higher, respectively, than in controls. Reduced concentration of endogenous heparin (-94,5 %; $p<0,001$) and decreased antithrombin III production (-14,3 %) pointed to suppression of endogenous anticoagulant protection system. Concentrations of fibrinogen-heparin and fibrin degradation products were higher than normal levels by 2,58 and 3,38 times, respectively. Hematocrit was 15,8 % higher, free red blood cell sedimentation — 16,4 % lower, and red blood cell aggregation — 18,64 times higher than in the control group. Therapy reduced blood coagulation potential and increased endogenous heparin activity, with parallel activation of enzyme fibrinolysis.

©С.А.Чепурненко, 2007

Тел.: (8(863) 263—20—81

Факс: (8(863) 253—06—11

e-mail: anton_chepurnenk@mail.ru

[Чепурненко С.А. —врач-кардиолог]

Conclusion. Magnesium and pyridoxine therapy improved hemostasis parameters investigated. The absence of clear effect on blood rheology warrants additional administration of agents actively improving microcirculation in young men with MVP.

Key words: Young men, mitral valve prolapse, hemostasis, fibrinolysis, platelet aggregation.

Исследованию гемостазиологических нарушений при пролапсе митрального клапана (ПМК) посвящено много работ. Приводятся данные об изменении агрегационной способности тромбоцитов, дефиците фактора Виллебранда, нарушении конечного этапа свертывания крови у молодых пациентов с проявлениями дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в т.ч. с ПМК [1–3]. Предполагают наличие генетической связи между мезенхимальными, особенно васкулярными, и гуморальными механизмами гемостаза при ДСТ [2]. Дефицит ионов Mg^{2+} относят к возможным патогенетическим механизмам идиопатического ПМК [4]. В ряде исследований у лиц с ПМК в эритроцитах, лимфоцитах и в плазме крови отмечено пониженное содержание магния, которое коррелировало с тяжестью клинических симптомов [5]. При ПМК имеет место сниженное содержание внутритканевого магния, в условиях дефицита которого фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген в створках МК. Влияние препаратов магния на систему гемостаза ранее не изучалось.

Представляет определенный интерес оценка распространенности и степени выраженности нарушений в системе гемостаза у юношей призывного возраста с ПМК, которым предъявляются повышенные социальные требования в связи с необходимостью выполнения ими повседневных бытовых, воинских и гражданских обязанностей, а также рассмотрение вариантов корригирующей терапии.

Материал и методы

Основу работы составили результаты клинических, инструментальных и биохимических исследований, проведенных у 500 юношей призывного возраста (15–27 лет) с ПМК, средний возраст $17,78 \pm 2,43$. В качестве контроля использовали показатели 30 доноров мужского пола того же возраста без указаний в анамнезе на сердечно-сосудистые заболевания.

Для решения поставленных задач, помимо общеклинических данных, при обследовании пациентов с ПМК и здоровых лиц в день обращения в лечебное учреждение выполняли эхокардиографию на аппарате *Sim 5000 plus* с датчиком 2 МГц по стандартной методике.

У всех участников исследовали 16 показателей гемостаза. Забор крови осуществляли утром, натощак через 12–14 часов после последнего приема пищи в силиконизированные пробирки с добавлением (9:1) 3,8 % раствора цитрата натрия.

Сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостаза оценивали на основании определения количества тромбоцитов (Т) в крови с помощью электронного счетчика “Piskale”. Исследовали: спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТ) по Wu Ноак в модификации Тарасовой Н.И. [6]. Аденозиндифосфат (АДФ) – индуцированную агрегацию тромбоцитов (ИАТ) и способность тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации (ДА) – по методу Балуды В.П., Чекалиной С.И. и др. [7].

Для оценки коагуляционных свойств крови определяли содержание фибриногена (Ф) в плазме крови [8], фибриноге-

на Б (ФБ) [7], фибрин-мономерных комплексов (ФМК) – методом Godal и соавт. в модификации Лычева В.Г. [9], растворимого фибрина (РФ) – по Lipinski B., Worowski K. [10].

Антисвертывающую активность крови оценивали по содержанию свободного гепарина в крови (г/л) по Баркаган З.С. и Баркаган Л.З. [7] и активности анти-тромбина III (АТ III) (%) по Henzen, Zoeliger в модификации Бишевского К.М. [11].

О состоянии фибринолитической системы крови судили по общей фибринолитической активности (ОФА, мин.) эуглобулиновой фракции плазмы [12]. Определяли содержание в плазме продуктов деградации Ф и фибрина (ПДФ, г/л) определяли по Nannigo L., Juet M. [13], комплексов гепарина с Ф (ФГ, г/л) по Воробьеву В.Б., Голубенковой Н.И. [14].

Для оценки реологических свойств крови оценивали гематокритную величину (ГТ, %), показатели свободной седиментации эритроцитов (ССЭ, мм) по Ванькову Д.Е. [15] и агрегации эритроцитов крови (АЭ, %) с использованием расчетного способа по Dintenfass [15]. В соответствии с клинико-функциональным статусом из общей группы выделено 73 больных со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями организма. С целью коррекции обнаруженных функционально-метаболических нарушений пациентам проведена терапия комбинированным препаратом магния и пиридоксина в дозе по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 1 мес. Через 1 мес. показатели гемостаза исследовали повторно.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика показателей гемостаза у юношей с ПМК со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями организма и группой контроля, а также их изменение на фоне терапии магне В₆ представлены в таблице 1. Анализ параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выявил на 16,9 % более высокую функциональную активность Т в основной группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Количество спонтанно образующихся в кровотоке тромбоцитарных агрегатов в 5,8 раза превышало контроль. Данный факт свидетельствовал о наличии у этих больных дисбаланса между агрегационной способностью Т и антиагрегационной активностью сосудистой стенки и определяющую роль последней в формировании этого дисбаланса. Возможно, у юношей с ПМК внутрисосудистое образование тромбоцитарных агрегатов характеризовалось низким синтезом и выделением в сосудистый кровоток самого активного антиагрегационного агента – простаглицлина. Тромбоцитарные агрегаты обладали более высокой прочностью и стабильностью, о чем свидетельствовал показатель ДА, который был ниже, чем в контроле на 47,6 % ($p < 0,001$). Концентрация Т в кровотоке была на 17,8 % выше ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, что объяснялось компенсаторно повышенным тромбоцитозом. После лечения В₆, достоверно увеличилось количество Т на 11,76 %, и уменьшилась их способность к актива-

Таблица 1

Динамика показателей гемостаза у юношей с ПМК на фоне терапии (M±m)

Показатель	Контроль, (n=30)	Больные с ПМК до лечения (n=73)	Больные с ПМК после лечения (n=73)
Т (Ч10 ⁹ /л)	268,0±15,44	315,67±13,63*	352,8±12,5•
САТ, %	5,8±0,6	24,64±0,7*	22,21±0,5•
ИАТ, %	61,4±3,2	71,82±2,9*	64,1±1,8•
ДАТА, %	25,6±1,5	13,39±1,4*	14,16±1,2
Ф, г/л	3,95±0,92	2,78±0,64	2,62±0,63
ФБ, г/л	0,62±0,03	4,163±0,14*	2,8±0,19•
ФМК, г/л	0,39±0,02	1,67±0,09*	1,6±0,11
РФ, г/л	0,36±0,03	1,91±0,07*	1,7±0,06•
Г (Ч10 ⁻³), г/л	4,3±0,02	0,234±0,03*	0,34±0,04•
АТ III, %	98,2±5,4	84,09±4,5*	81,1±5,1
ОФА, мин.	162±5,15	205,85±6,12*	214,75±5,5
ПДФ, г/л	0,1±0,014	0,338±0,03*	0,21±0,05•
ФГ, г/л	0,81±0,07	2,09±0,08*	2,29±0,06•
ГТ, %	40,6±0,5	47,04±0,7*	47,33±0,6
ССЭ, мм	44,6±2,0	37,28±2,1*	35,66±2,2
АЭ, %	1,29±0,06	24,04±0,68*	25,04±0,94

Примечание: * - p<0,05 в группе больных с ПМК по сравнению с контролем; • - p<0,05 через 1 мес. после терапии по сравнению с исходными данными.

ции. Об этом свидетельствовало снижение САТ и ИАТ на 9,86 % и 10,7 % соответственно (p<0,05). Внутрисосудистая АТ являлась показателем высокого риска патологического тромбообразования. Реализация тромбогенной опасности зависела от состояния коагуляционного гемостаза.

Выявлены более высокие, чем в контроле, концентрации продуктов нарушенной коагуляции: ФБ, ФМК, РФ, при нормальном содержании Ф в крови. Уровень ФБ в 6,7 раза превышал таковой в контрольной группе (p<0,001), что наряду с неизменной концентрацией Ф объяснялось более высоким потреблением последнего в процессе свертывания, усиленным отложением его в толщину и поверхности сосудистой стенки. Надо полагать, что таким образом ФБ "участвовал" в формировании повышенной вязкости крови, что могло привести к нарушению перфузии тканей. Концентрация ФМК и РФ была в 4,28 и 5,3 раза выше, чем в контрольной группе (p<0,001). Данный факт подтверждал наличие внутрисосудистого свертывания у больных с ПМК. Через 1 месяц терапии произошло достоверное снижение в крови концентрации ФБ и РФ на 32,74 % и 10,99 % соответственно (p<0,05). Это особенно важно, т. к. уменьшение концентрации продуктов распада Ф способствует уменьшению патологической АЭ.

Концентрация эндогенного Г у больных с ПМК была на 94,5 % (p<0,001) ниже, чем в группе здоровых лиц. Данный факт наряду с более низкой на 14,3 % (p<0,05) выработкой АТ III свидетельствовал об угнетении эндогенной системы антикоагулянтной защиты. Вместе с высокой агрегационной способностью Т такие изменения могли увеличить опасность развития тромбоэмболических осложнений. На фоне терапии отмечался рост концентрации Г на 45,29 %, что повышало антикоагулянтные свойства крови.

Время лизиса эуглобулинового сгустка крови у лиц с ПМК на 27 % превышало значение у здоровых юношей (p<0,01). Таким образом, несмотря на гипер-активность первичного гемостаза, более высокие коагуляционные свойства крови и пониженную выработку эндогенных антикоагулянтов, реакция системы фибринолиза отличалась торпидностью. Это приводило к дисбалансу между величиной коагуляционного потенциала и фибринолизом у юношей с ПМК. Концентрация ПДФ и ФГ превышала нормальные показатели в 3,38 и 2,58 раза (p<0,001). Это свидетельствовало о более высокой литической активности комплексов ФГ и подтверждало высокую степень компенсации в системе свертывания-фибринолиза у лиц с ПМК. На фоне терапии комбинированным препаратом обнаружена достоверная активация ферментативного фибринолиза, о чем свидетельствовал рост концентрации ФГ на 9,5 %. При этом достоверно снижалась концентрация ПДФ на 37,8 % (p<0,05). Данный факт отражал уменьшение активности неферментативного фибринолиза.

Показатель ССЭ был ниже на 16,4 % (p<0,05) по сравнению со здоровыми лицами. Это указывало на более ограниченные функциональные способности эритроцитов и могло служить дополнительным фактором, приводящим к ухудшению компенсаторно-адаптивных возможностей организма у юношей призывного возраста с ПМК. АЭ превышала значения в контроле в 18,64 раза (p<0,05), подтверждая наличие нарушений микроциркуляции (МЦ) у данной группы пациентов. Значение ГТ у юношей с ПМК на 15,8 % было выше, чем в контроле (p<0,001). Это объясняли имеющимся у больных с ПМК высоким эритроцитозом. Повышенный уровень ГТ свидетельствовал о сгущении крови и мог служить дополнительным патогенетическим фактором, усугубляющим гипоксию

миокарда и способствующим сокращению компенсаторно-адаптивных возможностей организма. Показатели ГТ, АЭ, ССЭ после терапии достоверно не изменились.

Таким образом, у юношей с ПМК и сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями обнаружены выраженные нарушения в системе МЦ. Повышенная активность ферментативного фибринолиза приводила к образованию в кровотоке легколизируемых плазменных микросгустков и являлась важным компенсаторным моментом, но не могла устранить полностью нарушения в системе МЦ и риск тромбообразования. На правоту такого вывода указывали сохраняющиеся в этой группе больных ангиопатические, гиперкоагуляционные и реологические нарушения, низкая агрегационная стабильность крови, высокие тромбоцитоз и эритроцитоз.

Выявлены достоверные изменения основных показателей гемостаза на фоне комбинированного лечения. Увеличение количества Т и достоверное снижение САТ и ИАТ могли быть опосредованы через процессы перекисного окисления липидов. Доказано, что через стадию перекисных производных ненасыщенных жирных кислот осуществляется синтез простагландинов и лейкотриенов, а тромбосаны, оказывающие мощное влияние на адгезивно-агрегационные свойства форменных элементов крови и МЦ, сами являются гидроперекисями [16]. Отмечено достоверное снижение в крови концентрации ФБ и РФ, и рост содержания эндогенного Г, ранее не описанные.

Литература

1. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В. и др. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. Клин мед 2003; 8: 42–8.
2. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. Гемат трансфуз 2003; 6: 13–4.
3. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь, Изд-во СтГМА 2005.
4. Мартынов А.И., Степура О.Б., Шехтер А.Б. и др. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана. Тер архив 2000; 9: 67–70.
5. Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J, et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. Am J Cardiol 1997; 79(6): 768–72.
6. Тарасова Н.И. Метод исследования спонтанной агрегации тромбоцитов. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск 1980; 94–5.
7. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск 1980; 219 с.
8. Lazar JMD. Determination of fibrinogen and fibrinolysis in small quantities of plasma. Thromb Diath Stutgart 1967; 17: 401.
9. Лычев В.Г. Анализ и методика распознавания основных нарушений гемостаза и условий формирования геморрагического синдрома при лейкозах. Дисс канд мед наук. Барнаул 1975.
10. Lipinski B, Worowski K. Determination of soluble fibrin in small quantities of plasma. Thrombos Diathes Haemorrh 1968; 20(1–2): 44.
11. Бишевский К.М. Антитромбин III и гепаринорезистентность плазмы при ДВС-синдромах, микротромбоваскулитах и тромбозах. Автореф дисс канд мед наук. Новосибирск 1984.
12. Kowalski E, Kopek M, Niwirowski S. On evaluation of euglobulin method for determination of fibrinolysis. J Clin Pathol 1959; 12: 215–26.
13. Nanigo L, Juet M. Preparation and properties of anticoagulant split product of fibrinogen and its determination in plasma. Thrombos Diathes Haemorrh 1967; Bd 17(3–4): S440–51.
14. Воробьев В.Б., Голубенкова Н.И. Способ определения гепарин-фибриногена в плазме крови. Авторское свидетельство № 1367693 на изобретение 1987.
15. Ваньков Д.Е. Реологические свойства крови при травматическом шоке. Автореф дисс канд мед наук. Ленинград 1971.
16. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. Ленинград 1987.
17. Pierce JB. Heart healthy magnesium. Your nutritional key to cardiovascular wellness. Garden City Park; New York: Avery Publishing Group; 1994.

В доступных источниках отсутствуют сведения о влиянии препаратов магния на геморрагические нарушения у больных с ПМК. Интересно мнение о том, что магний, обладая антикоагулянтными свойствами, не вызывает кровотечений [17]. Приведенные результаты позволяют объяснить уменьшение степени выраженности геморрагических расстройств при использовании соли магния у пациентов с ПМК. Несмотря на положительную динамику некоторых показателей гемостаза на фоне комбинированной терапии привести их в полное соответствие с группой контроля не удалось. Исследуемый препарат не оказал какого-либо влияния на реологические свойства крови. Все выше сказанное диктует необходимость поиска новых средств, более эффективно влияющих на гемостазиологические нарушения у юношей с ПМК со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями организма для проведения комплексной корригирующей терапии.

Выводы

Применение комбинированного препарата магния с пиридоксином у юношей с ПМК со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями обеспечивает уменьшение коагуляционного потенциала крови наряду с повышением активности эндогенного Г при одновременной активации ферментативного фибринолиза.

Отсутствие отчетливого влияния магне В₆ на реологические свойства крови требует включения в комплексную терапию средств, более эффективно действующих на МЦ у юношей с ПМК.

Поступила 09/03–2007

Организационные технологии повышения качества амбулаторно-поликлинической помощи при болезнях системы кровообращения

Л.С. Барбараш¹, Г.В. Артамонова^{2*}, С.А. Макаров¹, О.В. Коваленко¹, И.Е. Колтунов³

¹МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»; ²ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава». Кемерово, Россия; ³ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии». Москва, Россия

Organisational technologies for ambulatory outpatient healthcare quality improvement in cardiovascular disease patients

L.S. Barbarash¹, G.V. Artamonova^{2*}, S.A. Makarov¹, O.V. Kovalenko¹, I.E. Koltunov³

¹Kemerovo Cardiology Dispanser; ²Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo, Russia; ³State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

В статье рассматривается инновационная клиничко-организационная модель оказания помощи при болезнях системы кровообращения (БСК), функционирующая в крупном промышленном городе. Модель основана на технологии оказания помощи по принципу замкнутого цикла: единая амбулаторно-поликлиническая кардиологическая служба города; многоуровневая система оказания стационарной помощи при БСК: кардиологическая терапевтическая и высокотехнологичная кардиохирургическая; система реабилитации пациентов после инфаркта миокарда и операций на сердце, включая санаторный этап. Фундамент модели — амбулаторная служба, объединяющая всех кардиологов территориальных поликлиник города в специализированном муниципальном учреждении здравоохранения — кардиологическом диспансере, и выстраивающая функциональные связи с другими этапами оказания помощи — профильным стационаром и санаторием. Система «замкнутого цикла»: поликлиника — стационар — санаторий — поликлиника, обеспечивает преемственность ведения больного, способствует улучшению качества помощи и доступности; позволяет широко внедрять перспективные, ресурсосберегающие и высокотехнологичные методы лечения и диагностики на амбулаторном этапе, эффективнее использовать дорогостоящую кардиохирургическую койку. Новая модель ориентирована на профилактику БСК, их осложнений, на повышение качества жизни пациентов, улучшение демографической ситуации и сохранение трудоспособности населения.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, амбулаторная помощь, профилактика, качество, демография, инновационные технологии.

The article presents an innovative clinico-organisational model of medical care in cardiovascular disease (CVD), functioning in a large industrial city. The model is based on the “closed circle” principle, including a unified ambulatory-outpatient system of cardiology care and a multi-level hospital system of CVD healthcare: therapeutic cardiology and high-technology surgical service, post-infarction and post-intervention rehabilitation, including sanatorium level. The base of the model is ambulatory service, uniting all city polyclinic cardiologists at specialised municipal healthcare centres — cardiology dispensaries, and functionally linked to other healthcare — specialised hospitals and sanatoriums. The “closed circle” system: polyclinic — hospital — sanatorium — polyclinic, facilitates consistency of patients’ treatment; accessibility and quality of healthcare; wide implementation of promising, cost-effective and high technology-based methods of diagnostics and treatment at ambulatory level; and effective use of expensive inpatient cardiosurgery resources. The new model is focused on CVD prevention, quality of life and demographics improvement, and working capacity maintenance in the population.

Key words: Circulatory disease, ambulatory healthcare, prevention, quality, demographics, innovative technologies.

© Коллектив авторов, 2009
Тел./факс: (3842) 73-48-87
e-mail: osiptv@cardio.kem.ru;
agv_med@mail.ru

[¹Барбараш Л.С. — главный врач; ²Артамонова Г.В. (*контактное лицо) — профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и медицинской информатики; ³Макаров С.А. — заведующий кардиологической поликлиникой; ¹Коваленко О.В. — заместитель главного врача; ³Колтунов И.Е. — заместитель директора, руководитель отдела координации и внедрения научных исследований]

В Российской Федерации высокие показатели смертности населения молодого, трудоспособного возраста вносят существенный негативный вклад в современную демографическую ситуацию. Основными причинами преждевременной смерти населения остаются неинфекционные заболевания, среди которых лидируют болезни системы кровообращения (БСК). В комплексе мероприятий по снижению в стране бремени БСК приоритет следует отдать профилактике [3].

Ослабление роли амбулаторно-поликлинического звена в профилактической деятельности, не ориентированной на конечный результат, низкая квалификация кадров, разрыв между первичной медицинской и специализированной помощью, отсутствие преемственности между амбулаторными и стационарными формами обслуживания населения, ухудшают качество и доступность кардиологической помощи. В сочетании со слабой материально-технической базой такая ситуация определяет высокую инвалидизацию и смертность от БСК [1, 4].

Вопрос соответствия стоящих перед здравоохранением задач и структуры специализированных служб должен решаться в регионах с учетом имеющихся ресурсов и особенностей здоровья населения [2].

В Сибирском Федеральном округе по численности населения Кемеровская область (2,8 млн. человек) занимает второе место. Около 90% проживает в городах, свыше одного млн. в двух крупных городах области — в Кемерове (520 тыс.) и в Новокузнецке (560 тыс.).

В г. Кемерово в течение 15 лет формировалась и в настоящее время успешно функционирует инновационная модель оказания специализированной медицинской помощи при БСК на основе клинико-организационной технологии замкнутого цикла. Модель включает:

- единую амбулаторно-поликлиническую кардиологическую службу города (ЕАКС);
- многоуровневую систему оказания стационарной помощи при БСК: кардиологическую терапевтическую и высокотехнологичную кардиохирургическую;
- систему реабилитации пациентов после ИМ и операций на сердце, включая санаторный этап.

Динамичное развитие модели обеспечивается учреждениями различной формы собственности, работающими на принципах взаимного сотрудничества и единой идеологии оказания медицинской помощи при БСК. В результате в г. Кемерово сформировалось медицинское объединение — «Кузбасский кардиологический центр», в состав которого вошли:

- муниципальное учреждение здравоохранения «Кемеровский кардиологический диспансер» (ККД): 18 амбулаторных приемов, 384 круглосуточных коек, кардиологический санаторий на 90 коек;

- ГУ «Научно-производственная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов» с клиникой СО РАМН — центр кардиохирургии на 120 коек, из которых 60 хирургических;

- кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии для студентов и последипломной подготовки врачей ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Росздрава;

- наукоемкое производство изделий медицинского назначения — ЗАО «Неокор», сертифицированное Международной организацией по стандартизации (ИСО) 9000, 2001.

ККД обеспечивает функциональные и хозяйственно-экономические связи между участниками процесса.

Фундаментом модели замкнутого цикла является ЕАКС, а ее центральным звеном — кардиологическая поликлиника (КП) диспансера. ЕАКС объединяет всех кардиологов территориальных поликлиник г. Кемерово в штате КП в соответствии с приказом управления здравоохранением (УЗ). При этом рабочие места кардиологов сохраняются в территориальных поликлиниках, что не нарушает доступность первичной кардиологической помощи для населения (рисунок 1).

Для финансирования деятельности ЕАКС используется доля от норматива на жителя, размер которой рассчитывается индивидуально для каждой территориальной поликлиники с учетом количества прикрепленного населения, объемов планируемых диагностических процедур, проводимых на базе ККД.

Планирование деятельности КП строится на основе показателей здоровья населения и потребности в кардиологической помощи. Формируется заказ-задание на оказание амбулаторно-поликлинической кардиологической помощи в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатной медицинской помощи жителям Кемеровской области. Деятельность КП осуществляется по договорам между администрацией ККД и системой обязательного медицинского страхования (ОМС), УЗ г. Кемерово, территориальной поликлиники, коллективом КП.

Источники финансирования КП — средства ОМС; средства добровольного медицинского страхования; доходы от оказания платных медицинских услуг.

Руководство деятельностью КП осуществляет главным врачом ККД и заведующим КП. Заведующий КП одновременно является главным специалистом по кардиологии УЗ г. Кемерово.

Отличительной особенностью новой структуры амбулаторной кардиологической службы является создание «института» районных кардиологов, должности которых введены как сверхнормативные в штат ККД в соответствии с числом административных районов г. Кемерово (рисунок 2).



Рис. 1. Клинико-организационная технология замкнутого цикла оказания специализированной медицинской помощи при БСК.

ЕАКС реализует трехуровневый подход при оказании кардиологической помощи пациенту. Для участников лечебно-диагностического процесса определены задачи и функции, механизм преемственности и взаимодействия всех этапов.

Первый уровень — терапевтический прием в территориальной поликлинике или в общей врачебной практике (ОВП) всего прикрепленного населения. Функции врача-терапевта (участкового):

- своевременное выявление БСК в поликлинике и на дому;
- своевременное и полное обследование и комплексное лечение пациента с использованием диагностических возможностей поликлиники, ККД и лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) города;
- диспансерное наблюдение больных БСК всех возрастных групп, за исключением лиц, подлежащих диспансеризации у кардиолога ЛПУ и районного кардиолога ККД;
- организация консультации для больных ведущим терапевтическим отделением и кардиологом поликлиники.

Второй уровень — кардиолог кардиологического кабинета территориальной поликлиники. Функции врача-кардиолога:

- осуществляет организационно-методическое руководство за деятельностью участковых терапевтов по первичной профилактике БСК;
- формирует диспансерные группы; оценивает качество диспансеризации больных и правильность ведения документации;
- анализирует распространенность БСК в районе обслуживания;
- организует и проводит работы по повышению квалификации врачей и среднего медицинского персонала по вопросам кардиологии;
- организует гигиеническое воспитание населения по первичной и вторичной профилактике БСК;
- внедряет в практику поликлиники новые современные методы диагностики БСК;
- осуществляет контроль диспансеризации

больных после стационара, работы отделения профилактики и восстановительного лечения кардиологических больных;

- проводит экспертизу амбулаторных карт пациентов с БСК у участковых врачей-терапевтов;
- осуществляет диспансерное наблюдение за больным:

— после острого ИМ (ОИМ) через 2 года наблюдения у районного кардиолога ККД; в течение 1 года, затем — у участкового терапевта;

— после ИМ, не наблюдавшихся у районного кардиолога;

— со стенокардией III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (постоянно до достижения 60-летнего возраста) с обязательной консультацией у районного кардиолога 2 раза в год;

— с бессимптомной ишемической болезнью сердца (ИБС) при наличии высокого риска развития осложнений — не реже 2 раз в год;

— с атипичными болями в грудной клетке (кардиалгии) в сочетании с признаками левожелудочковой недостаточности и нарушениями ритма не реже 2 раз в год;

— с приобретенными пороками сердца < 60 лет не реже 2 раз в год;

— после оперативных вмешательств по поводу приобретенных пороков сердца — после 2-летнего наблюдения у районного кардиолога; операции коронарного шунтирования (КШ) или коронарной ангиопластики после 2-летнего наблюдения в ККД; имплантации электрокардиостимуляторами (ЭКС) после 2-летнего наблюдения в ККД — не реже 1 раза в год.

Третий уровень — районный кардиолог кардиологической поликлиники ККД. Обслуживаются пациенты районов города по направлению кардиолога территориальной поликлиники, при отсутствии кардиолога — участкового врача.

Районный кардиолог консультирует больных:

- с впервые выявленными заболеваниями для уточнения диагноза, подбора лекарственной терапии и определения тактики ведения больного;
- диспансерной группы у терапевта или кардиолога районного ЛПУ, с целью уточнения диагноза, подбора медикаментозной терапии и экспертизы трудоспособности;
- после ОИМ из кардиологического санатория;
- со стабильной стенокардией II-IV ФК;
- с нарушениями ритма и проводимости для уточнения причины аритмии, проведения суточного мониторирования (СМ), чреспищеводной кардиостимуляции (ЧПЭС), подбора антиаритмических средств и отбора для хирургических методов лечения;
- с БСК для отбора на ангиографические исследования.

Диспансеризации у районного кардиолога подлежат больные:

- в течение первых 2 лет после ИМ;
- после хирургической коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца в течение 2 лет: первый год ежемесячно, затем 2 раза в год.
- после операций КШ и ангиопластики коронарных артерий в течение 2 лет — до года ежемесячно, затем 2 раза в год.
- с имплантированными ЭКС, после деструкции дополнительных путей проведения: в течение года ежемесячно, затем 3 раза в год;
- с пароксизмальными формами нарушений ритма.

Организационно-методические функции районного кардиолога:

- проведение занятий с участковыми врачами и врачами узких специальностей для повышения их квалификации в области диагностики и лечения лиц с БСК, организации помощи и диспансерного наблюдения;
- разработка показаний и организация потоков пациентов на консультации, диагностические исследования, для диспансерного наблюдения;
- анализ ошибок в диагностике и лечении БСК;
- оценка качества лечебно-профилактических мероприятий и диспансеризации кардиологических больных.

Для обеспечения качества и преемственности проводится плановая экспертиза. Качество амбулаторного этапа оценивают врачи кардиологического стационара, стационарного этапа — кардиологи поликлиники ККД.

Районный кардиолог ежемесячно осуществляет выборочную экспертизу амбулаторных карт кардиологов и терапевтов ЛПУ своего района. При выявлении дефекта впервые с врачом проводится беседа, повторно — врач индивидуально изучает тему, сдает зачет или докладывает на врачебной конференции. При недостатках, часто встречающихся у врачей по определенным нозологиям или тактическим ситуациям, проводятся лекции, семинары; при необходимости врачи сдают зачет. При грубых лечебно-диагностических и тактических ошибках организуется разбор в коллективе поликлиники ККД с участием сотрудников кафедры.

Преимуществом новой структуры внебольничного этапа кардиологической помощи является формирование единой базы данных о движении кардиологических больных. Центром сбора информации служит кардиологический кабинет территориальной поликлиники, где собираются первичные данные о пациентах и лечащих врачах: от врача стационара к кардиологу и к участковому терапевту поликлиники, от станции скорой медицинской помощи к территориальной поликлинике. Передача информации осуществляется на основе электрон-

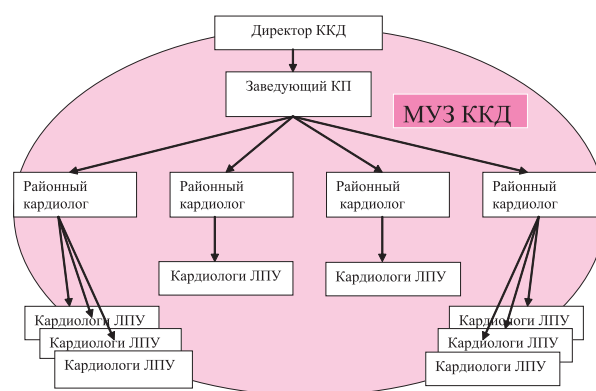


Рис. 2. Организационно-управленческая структура ЕАКС г. Кемерово.

ной связи, что обеспечивает оперативность работы амбулаторно-поликлинического этапа.

Особая роль в новой структуре амбулаторной службы отводится профилактике и раннему выявлению БСК.

В рамках новой модели ЕАКС созданы условия для участия кардиологов в обучающих программах. До создания ЕАКС функция врачебной должности кардиолога в поликлиниках г. Кемерово составляла от 4,5 тыс. до 6 тыс. посещений в год. В новых условиях она снижена до 3,5 тыс. посещений, с выделением рабочего времени на профилактическую и организационно-методическую работы.

Уровень общей заболеваемости по БСК в 2005г в 2,2 раза выше, чем в 1989г, в 2006-2007 годы — 267 и 260 на 1 тыс. населения, соответственно.

В 1991г в структуре КП создан мобильный кардиологический диспансер (МКД). Для работы МКД использована базовая модель пассажирского автобуса ЛИАЗ-5256, сформирован штат специалистов. Специалистами МКД осмотрено > 10 тыс. пациентов.

В территориальных поликлиниках активно развиваются школы для больных с артериальной гипертензией (ШАГ). Организационно-методическое руководство ШАГ возложено на врача-кардиолога. Ежегодно проводится смотр-конкурс на лучшую организацию ШАГ.

Реорганизация системы оказания стационарной кардиологической помощи в г. Кемерово позволила внедрить в условиях одного специализированного учреждения ККД трехэтапную реабилитацию больных после ИМ и операций на сердце. Первый этап реабилитации проходит в стационаре ККД; второй этап — в кардиологическом санатории ККД; третий — у районного кардиолога.

Через год после ИМ у пациентов с полной реабилитационной программой реже возникают нарушения ритма, стенокардия, меньше ФК стенокардии. Трехэтапная реабилитация позволяет сохранить более половины пациентам (53%) трудоспособность

в профессии, снизить частоту выхода на инвалидность в 2,8 раза.

Организация помощи по принципу замкнутого цикла повышает доступность кардиологической помощи. В г. Кемерово в 2007г обеспеченность населения амбулаторной кардиологической помощью составляет 0,57 на 10 тыс. населения, что в 2 раза выше, чем в 1989г. Из всех кардиологов Кемеровской области 50% работают в г. Кемерово.

Концентрация ресурсов в одном специализированном учреждении повышает эффективность труда специалистов, дает возможность специализации исследований, эффективно эксплуатировать аппаратуру, интегрировать диагностические возможности системы здравоохранения.

В амбулаторном звене разработан и активно внедряется комплекс параклинических методов обследования пациентов. Сложные диагностические исследования осуществляются в ККД. В крупных территориальных поликлиниках г. Кемерово проводят электрокардиографию, суточное мониторирование сердечной деятельности, ультразвуковое исследование сердца, ЧПЭС, велоэргометрию.

Широкое распространение на амбулаторном этапе в ККД получили современные диагностические технологии: магнитно-резонансная томография, стресс и чреспищеводная эхокардиография, определение поздних потенциалов левого желудочка и вариабельности ритма сердца, суточное мониторирование артериального давления.

На амбулаторном этапе в ККД проводится комплекс предоперационного обследования при плановом кардиохирургическом лечении, включая цветное дуплексное сканирование магистральных и периферических артерий, фиброгастроскопию, осмотр специалистов по сопутствующей соматической патологии, клинические и биохимические лабораторные исследования.

С 2002г по настоящее время увеличились объемы высокотехнологичной медицинской помощи, проводимой в г. Кемерово, в 3 (операции с искусственным кровообращением) — 14 раз (интервенционные вмешательства при остром коронарном синдроме).

Таким образом, в г. Кемерово на базе Кузбасского кардиологического центра сосредоточены все этапы специализированной помощи — амбулаторно-поликлинический, стационарный, санаторный; про-

фили — терапевтический, хирургический; уровни — от первичной до высокотехнологичной помощи, что обеспечивает преемственность в лечебно-диагностическом процессе на основе единой идеологии ведения кардиологических больных.

Преемственность в работе кардиологов и кардиохирургов демонстрируется следующими показателями. За 1993-2007гг. увеличилась в 2,3 раза оперативная активность с 41% до 94%, соответственно; на 13% снизилась тяжесть больных, направляемых на операцию; уменьшилась с 22% до 3,2% летальность после операций с искусственным кровообращением. Дорогостоящая хирургическая койка стала работать эффективнее, о чем свидетельствует снижение в 2,3 раза средней длительности пребывания пациента в стационаре — с 31,9 до 13,6 дней и дооперационного обследования — в 3 раза — с 12,6 до 4,1 дней.

Многоуровневый подход на амбулаторном этапе, полноценная и адекватная реабилитация способствуют повышению качества оказания медицинской помощи. За 2002-2007гг. в Кузбасском кардиологическом центре снизилась летальность от ИМ — с 12,3% до 10,5%.

Частота повторных ИМ к 1999г в г. Кемерово уменьшилась по сравнению с 1989г в 3,6 раза и составила 20 на 100 тыс. взрослого населения. В последующие годы диапазон колебания показателя был в пределах от 10 до 30.

Внедрение и развитие инновационной клинко-организационной модели кардиологической помощи способствовало сдерживанию темпов негативных и формированию благоприятных тенденций в здоровье населения г. Кемерово.

К 2003г удалось переломить ситуацию с ростом показателя смертности от БСК. В 2006-2007гг. темп убыли смертности увеличился до -8,1%. Снижение смертности произошло в основном за счет лиц трудоспособного возраста при ИМ — на 27,7%.

Результаты работы кардиологической службы в г. Кемерово свидетельствуют о возможности использования такой формы организации медицинской помощи в крупных городах России, в компактных субъектах РФ, а также для оказания помощи при цереброваскулярных болезнях. Новая модель ориентирована на профилактику БСК, их осложнений, на повышение качества жизни пациентов, улучшение демографической ситуации и сохранение трудоспособности населения.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В. Амбулаторно-поликлиническое ведение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в свете нормативных документов. Здравоохранение 2004; 10: 15-23.
2. Вялков А.И., Гундаров И.А. Новые подходы к организации системы профилактики преждевременной смертности. Экономика здравоохранения 2007; 11: 63-7.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. Кардиоваск тер профил 2007; 8: 3-8.
4. Чазов Е.И. Реальность и надежды кардиологии. Рос мед вести 2003; 8(3): 4-8.

Поступила 15/10-2008

Антигипертензивная терапия у тучных больных артериальной гипертензией

О.М. Драпкина*, Ю.В. Дуболазова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Antihypertensive therapy in obese patients with arterial hypertension

О.М. Drapkina*, Yu.V. Dubolazova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Ожирение (Ож) — один из основных факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ). Клиницистам все чаще приходится лечить пациентов, страдающих АГ и Ож. Возникает нелегкая задача выбора антигипертензивной терапии, которая наряду с эффективным контролем артериального давления обладала бы нефро- и кардиопротективными эффектами, а также была метаболически нейтральной. В настоящее время доступна фиксированная комбинация двух классов лекарственных средств, удовлетворяющих таким требованиям — это препарат, сочетающий в себе недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил в ретардной форме и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента трандолаприл. Такая комбинация может быть препаратом выбора у пациентов с АГ, Ож, сахарным диабетом и нефропатией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, комбинированное лечение.

Obesity (O) is one of the main risk factors of arterial hypertension (AH). Clinicians face increasing numbers of patients with a combination of AH and O and the problem of correct choice of antihypertensive therapy, which should effectively control blood pressure, provide cardio- and nephroprotection, and be metabolically neutral. At the present, a fixed-dose combined medication is available, which has all the characteristics required — a combination of a non-dihydropyridine calcium antagonist verapamil in its retard form and an ACE inhibitor trandolapril. This combination could be a medication of choice in patients with AH, O, diabetes mellitus and nephropathy.

Key words: Arterial hypertension, obesity, combined therapy.

Введение

Французский мыслитель эпохи Просвещения, философ Жан-Жак Руссо в середине XVIII века писал: “Большая часть болезней наших — это дело наших собственных рук; мы могли бы почти всех их избежать, если бы сохранили образ жизни простой, однообразный и уединенный, который предписан нам был природою”. К сожалению, за последние 300 лет человечество, наряду с обретением всех “благ цивилизации”, столкнулось с ростом числа заболеваний, возникновению и прогрессированию которых способствует нынешний образ жизни людей в развитых странах мира.

Одной из приобретенных в век комфорта социальных проблем, влияющих на здоровье, является ожирение (Ож). Распространенность этого явления в мире постепенно приобретает масштабы эпидемии. По данным ВОЗ за последние два десятилетия

она утроилась, и, если не принять мер, по имеющимся оценкам, к 2010г в Европейском регионе ВОЗ Ож будут страдать ~ 150 млн. взрослых (20% населения) и 15 млн. детей и подростков [1]. В США 46% населения имеет избыточный вес; в России избыточную массу тела (МТ) имеет ~ 35% взрослого населения.

Для многих избыточная МТ — всего лишь несоответствие “стандартам” красоты. Хотя эти самые “стандарты” для каждого человека и каждого времени свои. Например, в эпоху Возрождения было совсем иное понимание красоты: вместо тонких, стройных фигур в почете были пышные формы, могучие тела с широкими бедрами, с роскошной полнотой шеи и плеч.

Почему столько внимания уделяется проблеме лишнего веса? Является ли это всего лишь стремлением к достижению “идеалов” красоты, или

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: drapkina@mail.magelan.ru

[Драпкина О.М. (*контактное лицо) — заведующая отделением кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х.Василенко, Дуболазова Ю.В. — клинический ординатор клиники].

Ож представляет собой более серьезную проблему для человечества? Чем грозит избыточный вес здоровью современного человека?

Ожирение и артериальная гипертензия

В настоящее время доказано, что Ож служит одним из основных факторов риска (ФР) развития артериальной гипертензии (АГ), которая может приводить к развитию таких грозных осложнений как инсульт и инфаркт миокарда (ИМ). По данным Фремингемского исследования АГ сочетается с Ож у 70% мужчин и 61% женщин. На каждые лишние 4,5 кг среднее систолическое артериальное давление (САД) повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин, а увеличение МТ на 5% увеличивает риск возникновения АГ в течение 4 лет на 30% [2,3].

Неслучайно в последние годы появился термин “гипертензия, индуцированная ожирением”. Клиницистам все чаще приходится сталкиваться с этим явлением. Возникает вопрос о выборе тактики ведения и подборе эффективной антигипертензивной терапии (АГТ) таким пациентам.

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии

Согласно рекомендациям по лечению АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2007 у большинства больных необходимо применение более одного антигипертензивного препарата (АГП) [4]. Комбинация двух препаратов предпочтительнее в качестве первой ступени у лиц со II, III степенями повышения АД и высоким или очень высоким суммарным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Использование ≥ 2 АГП с комплементарными механизмами действия является более эффективным и позволяет добиться целевых значений АД у большего числа пациентов в более короткие сроки [4,5]. Фиксированная комбинация двух АГП позволяет упростить схему лечения и повысить приверженность больного терапии. Преимуществом комбинированной терапии выступает возможность назначения более низких доз каждого из препаратов, что ведет к меньшему числу побочных эффектов, по сравнению с терапией в полной дозе [4].

В Европейских рекомендациях по лечению АГ рациональными считаются следующие комбинации: диуретик (Д) / ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), Д / антагонист рецепторов к ангиотензину (АРА), антагонист кальция (АК)/ИАПФ, АК/АРА, АК/Д, β -адреноблокатор (β -АБ) / дигидропиридиновый АК [4].

Комбинация АК / ИАПФ считается одной из наиболее органопротективных. Применение такого сочетания препаратов способствует улучшению функции эндотелия, уменьшению частоты развития метаболических осложнений [4,5].

В России представителем фиксированной комбинации ИАПФ / АК является препарат Тарка (ЭББОТ, США). В его состав входит недигидропиридиновый АК (ндАК) верапамил в ретардной форме и ИАПФ трандолаприл. Компоненты, входящие в состав препарата, являются наиболее длительно действующими в своих классах; это позволяет принимать препарат один раз в сутки. Еще одним преимуществом Тарки служит ее влияние на симпатическую нервную систему (СНС) [6], т. к. она снижает активность СНС. Известно, что у каждого третьего больного АГ имеет место гиперсимпатикотония [6].

Трандолаприл — это пролекарство, активный метаболит которого в 8 раз сильнее ингибирует циркулирующий и тканевой АПФ [5]. Это в свою очередь приводит к торможению превращения ангиотензина I в ангиотензин II, основными эффектами которого является усиление вазоконстрикции, увеличение секреции альдостерона и повышение уровня ренина в плазме. Трандолаприл, главным образом, действует через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, однако эффективность его сохраняется и при АГ с низким уровнем ренина [5].

Верапамил — АК L-типа, фармакологическое действие которого осуществляется посредством блокады поступления кальция через кальциевые каналы. Это ведет к дилатации периферических сосудов, таким образом, уменьшая периферическое сосудистое сопротивление и АД.

Антигипертензивная терапия у пациентов с метаболическим синдромом

Эффективный контроль уровня АД и применение ИАПФ — ключевые компоненты кардиоваскулярного и ренопротективного лечения у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Комбинация ИАПФ / ндАК может помочь в достижении оптимального контроля АД и ограничить необходимость в сопутствующем приеме АГП, которые могут отрицательно влиять на метаболизм.

Исследование STAR (Study of Trandolapril-verapamil And insulin Resistance) посвящено изучению метаболических эффектов комбинации трандолаприла / верапамила СР у больных АГ + МС в сравнении с комбинацией АРА / Д — лозартан 50 мг/сут. / гидрохлоротиазид (Гхт) 12,5 мг/сут. [7]. В исследование были включены 240 пациентов. К моменту окончания исследования не было обнаружено значимой разницы в величинах САД и диастолического АД (ДАД) в обеих группах ($p=0,179$, $p=0,605$, соответственно), а также частоты сердечных сокращений ($p=0,457$) [7]. Увеличение содержания глюкозы при проведении орального глюкозотолерантного теста наблюдалось в группе лозартан / Гхт, в то время как в группе верапамил СР/трандолаприл их не было [7]. Разница между двумя группами составляла $1,0 \pm 0,3$ ммоль/л ($p<0,001$) на 12-й

неделе и $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,001$) на 52-й неделе терапии [7]. При лечении комбинацией верапамила СР/трандолаприл реже развивались новые случаи сахарного диабета типа 2 (СД-2), чем при применении комбинации АРА / Д [7]. По данным этого исследования сочетание Д даже с такими метаболически нейтральными препаратами, как АРА, не улучшает “метаболическую ситуацию” [7]. Применение комбинации лозартан / Гхт усугубляло нарушение толерантности к глюкозе и повышало уровень гликированного гемоглобина у больных АГ + МС в отличие от полностью метаболически нейтральной комбинации трандолаприл / верапамил СР (Тарка) [7].

Нередко пациенты с Ож принимают препараты, способствующие снижению МТ. При одновременном приеме сибутрамина и комбинации верапамила СР/трандолаприла значительно снижается АД, улучшаются антропометрические показатели и метаболические параметры. Прием сибутрамина не влияет на степень снижения АД при приеме верапамила СР/трандолаприла [8].

Нефропротективное действие комбинации верапамил СР/трандолаприл

Важным фактором развития ССО служит нарушение функции почек. АГ в настоящее время сохраняет лидирующее место среди причин почечной дисфункции.

Известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин в течение ~ 14 лет наблюдения регистрируется у 14,6% пациентов, страдающих АГ [9]. Уменьшение величины клиренса эндогенного креатинина на одно стандартное отклонение сопряжено с повышением риска гипертрофии левого желудочка и атеросклеротического поражения сонных артерий (СА) на 43% [9]. Незначительное повышение креатинина сыворотки — 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) у мужчин, 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) у женщин, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или микроальбуминурия (МАУ) позволяют судить о пациенте как имеющем высокий риск развития ССО [10,11].

Повышение креатинина сыворотки > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) у мужчин, > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия свидетельствуют об очень высоком риске развития ССО [9].

Вероятность появления МАУ у лиц с высоким нормальным АД увеличивается в 2,13 раза по сравнению со строго нормотензивными. А увеличение среднего АД на 10 мм рт.ст. повышает риск возникновения МАУ в 1,41 раза, САД — в 1,27 раза, ДАД — в 1,29 раза [9]. Именно повышение АД, особенно САД, является одной из наиболее значимых в популяции причин, обуславливающих возникновение МАУ и дальнейшее ухудшение функции почек.

На предотвращение или уменьшение протеи-

нурии и сохранение нормальной функции почек должна быть ориентирована АГТ, если сослаться на высказывание римского поэта Овидия: “Если болезнь не захвачена в начале, то запоздалые средства бесполезны”.

Уменьшение протеинурии ассоциируется со снижением числа кардиоваскулярных событий. Комплементарное фармакологическое действие ИАПФ / АК на приносящие и выносящие артериолы положительно влияют на гломерулярную функцию. Одновременно активизируется дополнительное уменьшение реабсорбции натрия посредством ингибирования секреции альдостерона и прямого действия на почечные каналы [5].

По результатам исследований AASK (African-American Study of Kidney Disease) и IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), дигидропиридиновый АК амлодипин не в состоянии остановить или замедлять ухудшение функции почек или уменьшать протеинурию у больных АГ по сравнению с АРА [12]. Однако в нескольких менее широкомасштабных длительных клинических исследованиях с применением ндАК продемонстрировано снижение протеинурии и замедление уменьшения СКФ, но только не в далеко зашедших стадиях нарушения функции почек [12].

Обзор 28 рандомизированных исследований, оценивающих ренальные исходы у пациентов с СД или без, выявил одинаковую эффективность снижения АД на фоне применения дигидропиридиновых АК и ндАК, но различное действие двух подклассов АК на протеинурию [12]. Оцениваемой первичной конечной точкой был процент изменения протеинурии, по сравнению с исходным значением, у пациентов, леченных одним из подклассов АК. Проанализированы данные АД ($n=1338$) и результаты исследования функции почек ($n=510$). Выявлены различия в снижении протеинурии: +2% при назначении дигидропиридиновых АК vs -30% при ндАК ($p=0,01$) [12]. После поправки на АД, величину выборки и продолжительность исследования сохранялась тенденция в пользу снижения протеинурии на фоне применения ндАК [12]. Эти данные имеют большое значение, т. к. результаты исследования AASK показали, что снижение протеинурии $> 50\%$ от исходного на протяжении 6 мес. лечения ассоциируется со значительно более низкой 5-летней частотой возникновения конечной стадии заболевания почек у пациентов с их недиабетическим поражением [12].

Объяснение различий во влиянии на протеинурию внутри одного класса препаратов исходит из исследований на животных моделях, у которых дигидропиридиновые агенты ингибируют способность почек к ауторегуляции посредством воздействия на афферентные артериолы [12]. В результате, непосредственная передача системного давления (гемодинамическая нагрузка) может приводить

к клубочковой гипертензии, которая в свою очередь способствует повреждению эндотелия, фиброзу, повышенной фильтрации белка и альбуминурии. НдАК, в отличие от дигидропиридиновых, не препятствуют в такой степени гломерулярной ауторегуляции. НдАК уменьшают клубочковую проницаемость в большей степени, чем дигидропиридиновые [12]. Это было доказано в двух различных проспективных исследованиях, одно из которых проведено на фоне терапии ИАПФ. В обоих исследованиях дигидропиридиновый АК повышал клубочковую проницаемость и значительно меньше снижал протеинурию по сравнению с ндАК [12].

Выраженное нефропротективное действие и способность предотвращать МАУ во многих крупных исследованиях доказали ИАПФ [5]. Снижение АД на фоне приема ИАПФ или АРА ассоциируется с уменьшением протеинурии и замедлением прогрессирования нефропатии у пациентов с хронической почечной недостаточностью [12].

Именно поэтому применение комбинации ндАК / ИАПФ предпочтительно как у пациентов с протеинурией >300 мг/дл, так и у пациентов с нормальной функцией почек.

Сравнительные исследования показали, что среднедозовая комбинация верапамила СР/трандолаприла является хорошей альтернативой комбинации, содержащей тиазидный Д или β -АБ для длительного лечения пациентов с АГ, которым показана комбинированная терапия. Применение комбинации ИАПФ / ндАК уменьшает протеинурию в большей степени, чем применение каждого компонента в отдельности [13]. Переносимость лечения больными, лечившимися верапамилем СР/трандолаприл, была лучше, чем больными, в лечении которых изначально присутствовал атенолол [14].

Для оценки способности ИАПФ и ндАК по отдельности или в комбинации предотвращать МАУ у пациентов с АГ + СД-2 и нормальной экскрецией альбумина с мочой выполнено мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) [15]. В исследование включены 1204 пациента, принимавших в течение, по крайней мере, 3 лет трандолаприл в дозе 2 мг/сут. в комбинации с верапамилем в форме замедленного высвобождения, в дозе 180 мг/сут.; только трандолаприл – 2 мг/сут., только верапамил в форме замедленного высвобождения, 240 мг/сут., или плацебо [15]. Целевой уровень АД 120/80 мм рт.ст.

Первичной конечной точкой было развитие персистирующей МАУ – ночная экскреция альбумина ≥ 20 мг при двух последовательных визитах. Результаты исследования показали, что комбинация трандолаприла верапамила достоверно замедляет возникновение МАУ по сравнению с плацебо ($p=0,01$) [15]. Персистирующая МАУ развилась у 17 из 300 пациентов, лечившихся трандолаприлом / верапамилем, а в

группе, получающих плацебо, у 30 из 300 пациентов. Прием только трандолаприла достоверно замедляет возникновение МАУ ($p=0,01$) по сравнению с плацебо [15]. Как в группе трандолаприл / верапамил СР, так и в группе одного трандолаприла достигнуты целевые значения АД. Различия достоверны ($p\leq 0,002$) для САД и ДАД между группами трандолаприл / верапамил или трандолаприла по сравнению с плацебо [15].

Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что лечение АГ комбинацией трандолаприл / верапамил достоверно снижает частоту МАУ у пациентов с СД-2 и нормальной экскрецией альбумина с мочой по сравнению с плацебо.

Предотвращение (или замедление возникновения) МАУ – ключевая мишень в ренопротекции, и возможно, в кардиопротекции. У пациентов с АГ, СД-2, нормальной или нарушенной функцией почек применение фиксированной комбинации Тарка, в состав которой входит ИАПФ может быть средством выбора для эффективного контроля АД. Преимуществом данной комбинации над другими препаратами является защита почек, препятствующая развитию МАУ, которая является ведущим ФР ССО и смерти в этой популяции пациентов.

Заключение

Применение комбинированного препарата Тарка (верапамил СР/трандолаприл 180/2 мг) обеспечивает лучший антигипертензивный эффект по сравнению с монотерапией и эквивалентными дозами каждого компонента в отдельности [16–18].

Комбинированная терапия верапамилем СР/трандолаприлом значительно уменьшает смертность, риск повторного ИМ, частоту повторных госпитализаций вследствие застойной сердечной недостаточности (СН) [14,16]. У пациентов с АГ + СД прием верапамила СР/трандолаприла не оказывает негативного действия на метаболизм глюкозы и липидов. По данным различных исследований входящий в состав препарата ИАПФ улучшает чувствительность тканей к инсулину [7,14,16].

Тарка обладает выраженным нефропротективным действием [15]. Применение этой комбинации препаратов достоверно замедляет возникновение МАУ, что способствует снижению риска ССО, смертности у пациентов с СД-2 [15]. Метаболически нейтральная комбинация предпочтительна у пациентов с МС, у которых необходимо избегать назначения фиксированных комбинаций, содержащих тиазидный Д [7,16,19]. Фиксированная комбинация эффективна и безопасна у пожилых пациентов [16].

Возможно, что своевременный подбор эффективных АГП, нефро- и кардиопротективной терапии позволит сделать пациента, пришедшего на прием к врачу более удовлетворенным и счастливым в собственных глазах и глазах окружающих, т. к. “Девять десятых нашего счастья зависит от здоровья” (А.Шопенгауэр).

Литература

1. www.euro.who.int/obesity
2. Haftenberger M, Lahmann P, Panico S, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Pub Health Nutr* 2002; 5: 1147–62.
3. Kim MH. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its Association with Cardiovascular Diseases in Korea. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 195–201.
4. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии и Европейского Общества Кардиологов 2007г.
5. Sharma SK, Ruggenti P, Remuzzi G. Managing hypertension in diabetic patients – focus on trandolapril/verapamil combination. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(4): 453–65.
6. Маколкин В.И. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на сочетание антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. www.medi.ru
7. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al.; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2592–7.
8. Nakou E, Filippatos TD, Liberopoulos EN, et al. Effects of sibutramine plus verapamil sustained release/trandolapril combination on blood pressure and metabolic variables in obese hypertensive patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(10): 1629–39.
9. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Основные положения Проекта Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или повышенным риском их развития. *Кардиоваск тер профил* 2008; 7(4): 8–20.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваск тер профил* 2004; 4 (Приложение).
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
12. Sandeep N, Pepine CJ, Bakris GL. Calcium Antagonists: Effects on Cardio-Renal Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2005; 46(4): 637–42.
13. Widimský J. The fixed combination of verapamil SR/trandolapril. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(3): 515–35.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805–16.
15. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al., for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2004; 351(19):1941–51.
16. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, et al.; INVEST Investigators. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J* 2008; 156(2): 241–7.
17. Widimský J. The fixed combination of verapamil SR/trandolapril. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(3): 515–35.
18. Karlberg BE, Andrup M, Odén A. Efficacy and safety of a new long-acting drug combination, trandolapril/verapamil as compared to monotherapy in primary hypertension. Swedish TARKA trialists. *Blood Press* 2000; 9(2–3): 140–5.
19. Rubio-Guerra AF, Lozano-Nuevo JJ, Vargas-Ayala G, et al. Efficacy of a fixed-dose combination of trandolapril-verapamil in obese hypertensive patients resistant to monotherapy. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28(7): 619–24.

Поступила 20/01–2009

Приверженность лечению сердечно-сосудистых заболеваний: проблема врачей и пациентов

Г.В. Погосова¹, И.Е. Колтунов¹, Г.Ю. Мелик-Оганджян², О.Ю. Соколова^{1*}

¹ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологии; ²ФГУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава. Москва, Россия

Compliance to cardiovascular treatment: clinicians and patients' problem

G.V. Pogosova¹, I.E. Koltunov¹, G.Yu. Melik-Ogandzhanyan², O.Yu. Sokolova^{1*}

¹State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies; ²N.I. Pirogov National Medico-Surgery Centre, Russian Federation Ministry of Health. Moscow, Russia

В обзоре литературы освещены различные стороны проблемы приверженности лечению применительно к сердечно-сосудистым заболеваниям. Отдельно разбираются причины низкой приверженности, зависящие от врачей и пациентов, делается вывод о перспективности повышения качества обучения всех заинтересованных сторон. Проанализированы результаты зарубежных и крупнейших отечественных работ, в т.ч. исследования РЕЛИФ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, качество медицинской помощи, приверженность, обучение.

This literature review discusses various aspects of therapy compliance in cardiovascular patients. The clinician and patient-related causes of low compliance are analysed, and potential effectiveness of complex educational approach is emphasised. The results of major national and international studies (e.g., RELIPH Study) are presented.

Key words: Cardiovascular disease, healthcare quality, compliance, education.

В последнее время во всех странах мира все больше обращают внимание на очевидное противоречие между впечатляющими результатами научных исследований, демонстрирующих возможности эффективного лечения и улучшения прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и объективно сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности от этих заболеваний. Такой разрыв во многом обусловлен тем, что по ряду причин значительная часть пациентов просто не получает показанного им лечения, несмотря на наличие четких клинических рекомендаций по большинству кардиологических проблем. Примерно половине больных, перенесших повторный инфаркт миокарда (ИМ), не были назначены после первого ИМ аспирин, β -адреноблокаторы (β -АБ) и гиполипидемические препараты [1]. В связи с этим в развитых странах профессиональные сообщества и ассоциации создают специальные программы для повышения качества

помощи больным в реальной клинической практике; например, в США — проект “Get with the Guidelines”, проводимый под эгидой Американского кардиологического колледжа [2]. Результаты подобных проектов впечатляют. При сравнении трех исследований EUROASPIRE (**E**uropean **A**ction on **S**econdary **P**revention through **I**ntervention to **R**educe **E**vents) было показано достоверное увеличение частоты назначения препаратов с доказанной прогностической эффективностью: антиагрегантов — 80,8% в EUROASPIRE I и 93,2% в EUROASPIRE III; β -АБ — 56% и 85,5%, соответственно; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАП) — 31% и 74,6%, соответственно; гиполипидемических средств — 32,2% и 88,8%, соответственно, в большинстве европейских стран [3]. Тем не менее, при этой частоте использования позитивно влияющих на прогноз препаратов можно было бы ожидать лучших результатов: при сравнении трех

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: OSokolova@gnicpm.ru

[¹Погосова Г.В. — руководитель отдела разработки клинических методов вторичной профилактики, ¹Колтунов И.Е. — руководитель отдела координации и внедрения научных исследований, первый заместитель директора, ²Мелик-Оганджян Г.Ю. — зав. отделением восстановительного лечения, ¹Соколова О.Ю. (*контактное лицо) — ст.н.сотр. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики].

исследований EUROASPIRE не наблюдается увеличения частоты достижения целевых уровней артериального давления (АД), возросло число пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом (СД). По данным исследования CardioMonitor [4], направленного на изучение частоты достижения целевых уровней отдельных параметров, в 2006г в Европе $\leq 20\%$ пациентов достигли целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и только 35% — компенсации СД по уровню гликированного гемоглобина.

Одной из наиболее важных причин того, что результаты ведения больных ССЗ оказываются хуже, чем могли бы, является проблема низкой приверженности лечению.

Что понимают под термином “приверженность лечению”? По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) приверженность лечению — это степень соответствия поведения человека (в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни) рекомендациям врача или медицинского работника [5].

Существуют несколько видов низкой приверженности медикаментозному лечению, самая частая — “лекарственные каникулы” (пропуски в приеме препарата в течении несколько дней). Возможны и другие варианты, например, прием лекарств только при плохом самочувствии; самостоятельное изменение схемы приема и дозировок; отказ от приема некоторых из рекомендованных препаратов [6]. В то же время, исходя из определения приверженности, неправильно сводить эту проблему только к регулярности приема медикаментов. Приверженность лечению — это гораздо более широкое понятие, включающее соблюдение рекомендаций врача в отношении образа жизни и немедикаментозного лечения, являющихся неотъемлемой частью вторичной профилактики ССЗ.

Какие факторы определяют приверженность лечению? Было бы несправедливо возлагать ответственность за недостаточную приверженность на одних пациентов. Приверженность лечению — многофакторная проблема, в которую вносят свой вклад отношение обоих участников лечебного процесса, пациента и врача, а также эффективность их взаимодействия. Приверженность приему статинов во многом зависела от успешности коммуникации врача и пациента: доверия пациента к врачу, уверенности в его профессионализме, в том, что врач заинтересован в успехе лечения. Отчасти формированию успешных взаимоотношений “врач — пациент” в этом исследовании способствовали большее количество повторных визитов и более понятные объяснения о необходимости лечения [7].

Сначала о тех аспектах приверженности, которые так или иначе связаны с пациентами. В ряде работ установлено, что приверженность лечению

подвержена половозрастным и социальным различиям. Гораздо более последовательно лечатся женщины, пожилые люди, лица с высокими уровнями образования и дохода в сравнении с мужчинами, людьми молодого/среднего возрастов и лицами с низкими уровнями образования и дохода [8], хотя в части исследований эти закономерности не подтверждаются [9].

Многие исследования свидетельствуют, что низкая приверженность лечению — осознанное решение многих больных, основанное на низкой информированности, непонимании серьезности осложнений заболевания, общем неприятии (отрицании) лечения, недоверии к советам лечащего врача, в части случаях — желании минимизировать побочные эффекты [10]. У многих пациентов здоровье занимает далеко не самое важное место в системе ценностей. В ряде исследований показано, что приверженность выполнению врачебных рекомендаций тесно ассоциирована со знаниями пациента о болезни, собственным восприятием здоровья и преимуществ, получаемых от лечения и изменения образа жизни [11].

По данным американского исследования, у большинства больных артериальной гипертензией (АГ) основными факторами, влияющими на приверженность лечению, служит сам факт постановки диагноза (“эффект ярлыка”), низкая мотивация, недооценка серьезности заболевания, недостаток информированности в отношении артериальной гипертонии (АГ). Около трети больных пессимистически оценивают перспективы лечения, отмечают побочные эффекты терапии, а также недостаточное внимание и поддержку со стороны медицинских работников. Финансовые проблемы и неудобный режим дозирования встречаются гораздо реже [12].

Поскольку большая часть ССЗ — хронические заболевания, требующие многолетнего лечения, важно влияние рекомендованного лечения на качество жизни (КЖ) больных в долгосрочной перспективе. Рекомендации, оказывающие существенное негативное влияние на КЖ, могут стать причиной полного отказа от лечения [13].

Еще один фактор, значимо влияющий на приверженность лечению — психоэмоциональный статус пациентов. Деадаптивные синдромы, депрессивные, тревожно-депрессивные состояния ассоциированы с худшей приверженностью лечению у больных АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС). Они также тесно связаны с нездоровым образом жизни, — курением, нарушениями пищевого поведения, гиподинамией, избыточным употреблением алкоголя и других психоактивных веществ [14].

Приверженность лечению тесно связана с характером и особенностями заболевания. Совершенно очевидно, что приверженность тем ниже, чем меньше неудобств доставляет пациенту его болезнь [6]. Неудивительно, что низкая приверженность лече-

нию в наибольшей степени типична для АГ и нарушений липидного обмена, которые в течение длительного времени могут протекать без каких-либо клинических проявлений.

В целом, чем более отягощено клиническое состояние пациента, тем выше его приверженность лечению. Показано, что приверженность антигипертензивной терапии (АГТ) выше у больных АГ с сопутствующим СД. Проспективные наблюдения за больными ССЗ показывают, что, независимо от характера рекомендованной терапии, приверженность лечению снижается с увеличением стажа заболевания [15].

Приступая к рассмотрению обуславливающих приверженность факторов, которые зависят от врачей, в первую очередь следует назвать характер рекомендованной терапии, в т.ч. конкретный выбор препаратов, их количество, кратность приема, схему приема, переносимость и эффективность.

Первый опыт приема рекомендованных препаратов у больных ССЗ во многом и надолго определяет отношение к терапии вообще. Поэтому очень важен выбор стартовой терапии. По данным 10-летнего ретроспективного когортного исследования с участием 2325 больных АГ установлено, что чаще прекращают лечение те пациенты, которые начинали с диуретиков и β -АБ, в сравнении с ИАПФ и антагонистами кальция. Более последовательно лечатся больные, начинавшие с комбинированной терапии, а также те, кто лечился у кардиолога (в сравнении с семейными врачами) [16].

Хорошая переносимость препарата — значимый предиктор лучшей приверженности лечению. В многочисленных исследованиях установлено, что наибольшее постоянство в приеме антигипертензивных препаратов (АГП) наблюдается у больных, принимающих АРАП. Причина — в отличной переносимости препаратов этого класса, как правило, сравнимой с переносимостью плацебо, и простом режиме дозирования — чаще однократном приеме в сутки [17]. В то же время было бы неверным абсолютизировать проблему переносимости препаратов. Пациенты достаточно часто жалуются на “побочные эффекты” при приеме плацебо [18], что свидетельствует о типичном для многих субъективном неприятии медикаментозного лечения как такового, страхе потенциального вреда для здоровья вследствие длительного приема “химических” лекарственных средств.

Приверженность терапии увеличивает упрощение схемы приема лекарств и ее стабильность (неизменность во времени) [17,19]. Одним из способов упростить схему лечения является назначение фиксированных комбинаций АГП, которые ассоциируются с существенно лучшей приверженностью лечению [20]. Они имеют преимущества перед монотерапией в связи с большей эффективностью при возможности использовать меньшие дозы из-за синер-

гизма эффектов препаратов, лучшей переносимостью, взаимным устранением побочных эффектов, более простым режимом приема и более низкой стоимостью [21]. Желательно, по возможности, уменьшать общее число принимаемых пациентом препаратов по всем имеющимся у него нозологиям [22].

Существуют определенные закономерности, касающиеся приверженности немедикаментозным мероприятиям в зависимости от типа вмешательства. В частности, приверженность больных зависит от того, получают ли они все рекомендации по изменению образа жизни вместе или последовательно [23].

Аналогично проблеме приверженности у пациентов, в свою очередь у врачей существуют определенные социально-экономические и поведенческие моменты, в значительной мере определяющие качество и клинические результаты лечения [24]. Проблема приверженности врача клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи описывается моделью “от знания к приверженности”, которая предусматривает, что сначала врач должен ознакомиться с рекомендациями, затем прийти к интеллектуальному согласию с ними, наконец, принять решение использовать их в своей практике и регулярно применять их [25]. В большинстве случаев число врачей, находящихся в фазе получения информации, значительно превышает число продвинувшихся по этим ступеням далее. Причинами подобного положения вещей могут быть недостаточная информированность врача, неприятие, несогласие с рекомендациями, инертность (верность привычной терапевтической тактике), внешние препятствия, затрудняющие следование рекомендациям. Многие врачи считают практическую реализацию рекомендаций затруднительной по экономическим причинам [26] или отвергают сам принцип рекомендаций, считая, что любые попытки стандартизации будут препятствовать как их автономии, так и индивидуальному подходу к больным [27].

В результате, несмотря на то, что данные опросов свидетельствуют, что большинство врачей считают себя знакомыми с национальными и международными рекомендациями по лечению ССЗ, практическая реализация их остается недостаточной [28]. Считается, что с более высокой приверженностью рекомендациям и лучшим качеством лечения ассоциируются молодой возраст специалиста, женский пол, сравнительно недавнее получение медицинского образования, постдипломное повышение квалификации, знакомство с текстом рекомендаций, убежденность в эффективности рекомендуемого вмешательства, работа со страховыми компаниями, определенные формы занятости (например, работа в крупном медицинском центре или групповая практика по сравнению с частной практикой), большая рабочая нагрузка, работа в крупных городах [29].

Стратегии, направленные на облегчение внедрения рекомендаций и повышение числа следующих им врачей, в значительной мере используют аналогичные применяемым для повышения приверженности пациентов приемы и, в первую очередь, их обучение. При этом традиционное повышение квалификации специалистов считается относительно малоэффективным. Более эффективны методы, предполагающие обратную связь, особенно при возможности индивидуального сотрудничества с каждым врачом, систематические напоминания, детализированное академическое обучение специалистов, программы, предусматривающие множественные вмешательства, особенно при поддержке авторитетов в данной области медицины и профессиональных сообществ [30].

Необходимость повышения информированности в области ССЗ как врачей, так и пациентов в высшей степени актуальна для России. Несмотря на то, что в стране проблема соответствия реальной клинической практики международным и отечественным рекомендациям, равно как и приверженность пациентов основанному на этих рекомендациях лечению изучались не столь широко и последовательно как в развитых странах, целый ряд исследований продемонстрировал тревожную картину. По данным проведенного в 2000г исследования АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения Артериальной Гипертонии У пациентов Старше 55 лет) у поликлинических врачей имелись значительные дефекты профилактической работы с факторами риска (ФР) ССЗ, более того, больше половины врачей имели неправильные представления о диагностических критериях АГ [31]. В более поздних опросах, проведенных в Хабаровске и Москве [32,33], также была отмечена низкая осведомленность врачей и пациентов в вопросах ФР и профилактики ССЗ.

Следует упомянуть крупномасштабное исследование РЕЛИФ (РЕгулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с ССЗ в России) [34–36], проведенное под эгидой ВНОК в 20 городах Российской Федерации и предусматривавшее одновременное анкетирование врачей первичного звена (n=512) и их пациентов с АГ и/или ИБС (n=2520), а также анализ реально сделанных им назначений, что позволило получить значительное количество ценной информации, в т.ч. относительно приверженности. В первую очередь следует отметить, что исследование выявило значительные пробелы в знаниях о профилактике ССЗ как со стороны врачей, так и пациентов, хотя по ряду показателей отмечалась положительная динамика по сравнению с более ранними работами. В результате только 39,5% больных, согласно полученным от них сведениям, могли считаться приверженными АГТ. Наиболее типичными для популяции исследования РЕЛИФ формами низкой приверженности были прием препаратов только при повышении АД (58,2%), прекращение

приема после “нормализации” АД (39,7%) и пропуски в приеме по забывчивости (32,9%). Вопреки распространенному мнению о том, что низкая приверженность пациентов в стране обусловлена экономическими причинами, только 15,4% пациентов отметили высокую стоимость лекарств в качестве причины нерегулярности лечения. Примерно такое же количество пациентов (16,9%) избегало постоянного приема препаратов в связи с убеждением в том, что постоянный прием лекарств вреден; остальные причины нерегулярного лечения встречались реже: побочные эффекты лекарств имели значение для 9,82% пациентов, необходимость приема большого числа таблеток одновременно — для 7,74%, неудобная схема приема — для 0,23%. В исследовании РЕЛИФ, как и в зарубежной литературе, с лучшей приверженностью АГТ по результатам многомерного регрессионного анализа ассоциировались женский пол, большая тяжесть заболевания — наличие сопутствующей ИБС, более высокие цифры систолического АД (САД), отсутствие повышенного уровня стресса, приверженность другим рекомендациям врача — по самоконтролю АД, ограничению животных жиров в рационе, гиполипидемической терапии, больший уровень знаний о ФР и осложнениях ССЗ, в т.ч. полученных от врача. В исследовании не подтвердилось влияние некоторых других, описанных в литературе факторов, в частности уровней образования и дохода.

Что касается другой стороны проблемы приверженности, степени соответствия тактики врача рекомендациям, обращает на себя внимание, что > 80% включенных в исследование РЕЛИФ специалистов заявили о своем знакомстве с рекомендациями ВНОК по АГ и стабильной стенокардии. В то же время в исследовании был показан низкий уровень знаний о большинстве кардиоваскулярных ФР и значительные несоответствия между реальной частотой назначения ряда препаратов (в частности, статины получала только треть больных ИБС) и положениями рекомендаций. Все эти факты заставляют сделать вывод о неэффективности применяемых у нас стратегий внедрения рекомендаций.

Таким образом, учитывая накопленный мировой опыт, в России абсолютно необходима активизация усилий по улучшению качества обучения задействованных в ведении больных ССЗ специалистов, что должно привести к большему соответствию их повседневной клинической практики современным стандартам, повышению информированности пациентов и, как следствие, их лучшей приверженности медикаментозной терапии, профилактическим нелекарственным мероприятиям. Необходимы самостоятельные меры, направленные на повышение осведомленности в области основных ФР и профилактики как пациентов с кардиоваскулярной патологией, их ближайшего окружения и широких слоев общества в целом.

Литература

- McCormick D, Gurwitz JH, Lessard D, et al. Use of aspirin, beta-blockers, and lipid-lowering medication before recurrent acute myocardial infarction: missed opportunities for prevention? *Arch Intern Med* 1999; 6: 561-7.
- Lewis WR, Peterson ED, Cannon CP, et al. An organized approach to improvement in guideline adherence for acute myocardial infarction. Results with the get with the guidelines quality improvement program. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1813-9.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty-two European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; doi: 10.1097/HJR.0b013e3283294b1d
- Steinberg BA, Bhatt DL, Mehta S, et al. Nine-year trends in achievement of risk factor goals in the US and European outpatients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2008; 156(4): 719-27.
- Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO, Geneva 2003.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 487-97.
- McGinnis B, Olson KL, Magid D, et al. Factors related to adherence to statin therapy. *Ann Pharmacother* 2007; 41(11): 1805-11.
- Jokisalo E, Enlund H, Halonen P, et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. *Blood Press* 2003; 12(1): 49-55.
- Ragot S, Sosner P, Bouche G, et al. Appraisal of the knowledge of hypertensive patients and assessment of the role of the pharmacists in the management of hypertension: results of a regional survey. *J Hum Hypertens* 2005; 19(7): 577-84.
- Svensson S, Kjellgren KI, Ahlner J, et al. Reasons for adherence with antihypertensive medication. *Int J Cardiol* 2000; 76(2-3): 157-63.
- Werlemann BC, Offers E, Kolloch R. Herz. Compliance problems in therapy resistant Hypertension 2004; 29(3): 271-5.
- Jokisalo E, Kumpusalo E, Enlund H, et al. Patients' perceived problems with hypertension and attitudes towards medical treatment. *J Hum Hypertens* 2001; 15(11): 755-61.
- Nunes MI. The relationship between quality of life and adherence to treatment. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3(6): 462-5.
- Kim MT, Han HR, Hill MN, et al. Depression, substance use, adherence behaviors, and blood pressure in urban hypertensive black men. *Ann Behav Med* 2003; 26(1): 24-31.
- Perreault S, Lamarre D, Blais L, et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39(9): 1401-8.
- Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005; 23(11): 2101-7.
- Yiannakopoulou ECh, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, et al. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(3): 243-9.
- Rief W, Avorn J, Barsky AJ. Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Arch Intern Med* 2006; 166(2): 155-60.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004804.
- Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to Antihypertensive Therapy With Fixed-Dose Amlodipine Besylate/Benazepril HCl Versus Comparable Component-Based Therapy. *Congestive Heart Failure* 2003; 9(6): 324-32
- Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs* 2001; 61(7): 943-54.
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of Adherence With Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147-52.
- Hyman DJ, Pavlik VN, Taylor WC, et al. Simultaneous vs sequential counseling for multiple behavior change. *Arch Intern Med* 2007; 167(11): 1152-8.
- Allen LA, O'Donnell CJ, Giugliano RP, et al. Care concordant guidelines predicts decreased long-term mortality in patients with unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93(10): 1218-22.
- Elford RW, Yeo M. The impact of preventive cardiology on coronary artery disease. *CMAJ* 1988; 139(8): 719-24.
- Wang L. Physician-related barriers to hypertension management. *Med Princ Pract* 2004; 13(5): 282-5.
- Hobbs FD, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract* 2002; 19(6): 596-604.
- Chabot I, Moisan J, Gregoire JP, et al. Pharmacist intervention program for control of hypertension. *Ann Pharmacother* 2003; 37(9): 1186-93.
- Ferrier BM, Woodward CA, Cohen M, Williams AP. Clinical practice guidelines. New-to-practice family physicians' attitudes. *Can Fam Physician* 1996; 42: 463-8.
- Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997; 157(4): 408-16.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А. и др. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (Результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология* 2001; 11: 14-20.
- Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы. *Кардиоваск тер профил* 2002; 1: 16.
- Еганян Р.А., Калинина А.М., Лахман Е.Ю. и др. Информированность и отношение к здоровью лиц с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Профил забол укреп здор* 2006; 1: 12-8.
- Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. *Кардиология* 2007; 47(5): 58-66.
- Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II. *Кардиология* 2007; 47(11): 30-9.
- Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. *Кардиология* 2008; 48(4): 46-53.

Поступила 07/-04-2009

Кардиоселективная β -адреноблокада бетаксолом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Д.В. Дупляков

Самарский областной клинический кардиологический диспансер. Самара, Россия

Cardioselective beta-adrenoreceptor blockade with betaxolol in cardiovascular therapy

D.V. Duplyakov

Samara Region Cardiology Dispanser. Samara, Russia

Блокаторы β -адренорецепторов широко используются для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре обсуждаются результаты исследований высокоселективного β -адреноблокатора бетаксолола у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, с нарушениями ритма сердца и хронической сердечной недостаточностью. Отдельно разбираются возможные побочные эффекты — метаболические, влияние на бронхиальную проводимость, и экскреция с грудным молоком.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, β -адреноблокаторы, бетаксол.

Beta-adrenoreceptor blockers are widely used in the treatment of various cardiovascular diseases. The review discusses the benefits of a highly selective beta-adrenoblocker betaxolol in patients with coronary heart disease, arterial hypertension, cardiac arrhythmias, and chronic heart failure. Possible adverse effects are also discussed, including metabolic, bronchial, and lactation-related ones.

Key words: Cardiovascular disease, beta-adrenoblockers, betaxolol.

β -адреноблокаторы (β -АБ) занимают уникальную позицию среди огромного спектра сердечно-сосудистых препаратов. С момента появления в арсенале кардиологов в середине 60-х годов прошлого века первого из них — пропранолола, и по сегодняшний день врачи широко используют их антиишемические, антиаритмические и антигипертензивные свойства. Новое тысячелетие принесло доказательства эффективности β -АБ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1-4]. Таким образом, эту группу лекарственных препаратов можно рассматривать как универсальную, улучшающую качество (КЖ) и продолжительность жизни практически у всех групп пациентов с заболеваниями сердца.

β -АБ обладают высокой чувствительностью к β -адренорецепторам, расположенным в различных органах и тканях (таблица 1), действуя как конкурентные антагонисты [5]. Принято классифицировать β -АБ на неселективные и селективные (таблица 2). Первые блокируют оба типа β -адренорецепторов (β_1 и β_2), тогда как вторые имеют большее сродство

к β_1 -адренорецепторам. Именно с блокадой β_2 -рецепторов ассоциируют развитие побочных эффектов, поэтому кардиоселективность позволяет избежать периферической вазоконстрикции, уменьшает неблагоприятные метаболические эффекты, реже приводит к бронхоспастическим состояниям. Впрочем, селективность — понятие достаточно эфемерное, уменьшающееся или даже полностью исчезающее с увеличением дозы препарата.

Следующая важная характеристика β -АБ — наличие внутренней симпатомиметической активности (ВСМА), т. е. проявление слабого агонистического эффекта на те же рецепторы. Этим качеством обладают ацебутолол, пиндолол, целипролол, лабеталол. Они меньше снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС) покоя, слабее влияют на гемодинамику. С одной стороны, это позволяет им избегать некоторых неблагоприятных свойств препаратов, не имеющих ВСМА, но с другой, к сожалению, они не улучшают прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Ряд β -АБ обладает вазодилатирующими свойствами за счет α_1 -блокады (карведилол), β_2 -агонизма

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: duplyakov@yahoo.com
Тел./факс: 8 (8462) 68-89-82

[Дупляков Д.В. — зам.главного врача по медицинской части Самарского областного клинического диспансера, главный кардиолог Самарской области].

(целипролол), а также стимуляции синтеза оксида азота (NO) (небиволол).

По способности растворяться в жирах различают липо- и гидрофильные β -АБ. Липофильные β -АБ быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, легко проходят гематоэнцефалический барьер и метаболизируются в печени. Гидрофильные препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, мало метаболизируются в печени и выделяются преимущественно почками.

Фармакокинетика современных β -АБ представлена в таблице 3. Из достаточно большого списка β -АБ своими кардиопротективными свойствами отличаются несколько препаратов, один из них бетаксолол (Локрен®, Санофи-Авентис, Франция) — липофильный, кардиоселективный β -АБ без ВСМА. Он имеет длительный период полувыведения (15–20 ч), а также высокую и стабильную биодоступность (85%), независимую от дозировки [6]. Концентрация препарата в плазме после однократного приема достигается через 2–4 ч и поддерживается практически на одном уровне в течение суток. Она увеличивается параллельно увеличению дозы с 10 мг до 40 мг [7]. При постоянном приеме возможно его накопление в организме [8].

Бетаксолол связывается с белками на 50%. Заболевания печени и почек не влияют на степень связывания препарата с белками. Бетаксолол и его метаболиты выводятся с мочой. Скорость элиминации снижается только при тяжелой печеночной и почечной недостаточности (у больных, находящихся на диализе). Это выгодно отличает его от других β -АБ, скорость выведения которых замедляется пропорционально снижению функции этих органов. Существуют данные, что носители Pro34 аллели CYP2D6 гена более чувствительны к терапии бетаксололом [9].

Артериальная гипертония

Механизм антигипертензивного действия β -АБ до сих пор остается неясным, среди рабочих гипотез обсуждаются: антирениновый эффект, прямое влияние на центральную нервную систему, отрицательный инотропный эффект, воздействие на барорецепторы и некоторые др. Вполне возможно, что за антигипертензивным эффектом бетаксолола кроется его способность повышать уровень предсердного натрийуретического пептида (ПНУ) [10]. Оценивали эффект бетаксолола (в среднем 14,5 мг/сут.) на функцию почек, а также уровень ПНУ во время физической работы и нагрузки/депривации объемом. Несмотря на снижение артериального давления (АД), бетаксолол не нарушал клубочковую фильтрацию и почечный кровоток, в то время как сопротивление в почечных артериях достоверно снижалось. На фоне бетаксолола базальный уровень ПНУ вырос с 39 ± 10 пг/мл до 80 ± 19 пг/мл ($p < 0,01$). Физическая нагрузка (ФН) и нагрузка объемом

повышали уровень ПНУ, в отличие от депривации объемом, снижавшей его.

Благоприятный антигипертензивный эффект монотерапии бетаксололом отмечался у различных групп пациентов в целом ряде исследований [11–22]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 317 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ) [12]. Результатом 4-недельной терапии стало достоверное снижение у больных в горизонтальном положении систолического и диастолического АД (САД, ДАД) и ЧСС, по сравнению с плацебо, для каждой из трех дозировок (5–10–20 мг/сут) препарата, причем первым, уже через 1 нед., реагировало ДАД. Степень снижения АД при приеме 20 мг превосходила 5 мг, тогда как различия между 10 мг/сут. и двумя остальными дозировками оказались недостоверны.

В крупном, но открытом исследовании, эффективности бетаксолола у больных мягкой и умеренной АГ приняли участие 4685 пациентов (средний возраст 54 ± 11 лет) [23]. По окончании 6 мес. терапии отмечено достоверное снижение САД и ДАД в положении больных стоя и лежа. Снижение САД на 15 мм рт.ст. или ДАД < 90 мм рт.ст. наблюдалось у 80% больных. Через 3 мес. 79% больных получали 20 мг/сут. бетаксолола, 7% — 10 мг/сут., 6% — 30 мг/сут., 8% — 40 мг/сут.

Насколько серьезные последствия имеет пропуск своевременного приема препарата, изучалось в двойном слепом, 6-недельном исследовании [24]. У 114 пациентов с мягкой и умеренной АГ сравнивали бетаксолол и атенолол. Препараты одинаково снижали АД и ЧСС, одинаковое количество пациентов достигли целевого АД — 87% для бетаксолола и 82% для атенолола, частота побочных эффектов также не различалась. Однако, если на 5–6 неделях исследования для симуляции пропущенного приема лекарства вместо активного препарата пациенту назначали на 2 дня плацебо, то бетаксолол достовернее сохранял свой эффект на САД ($p = 0,006$), ДАД ($p = 0,02$) и ЧСС ($p = 0,001$), полученные в ходе мониторингирования ЧСС и АД. Итак, бетаксолол значительно превосходил атенолол по способности поддерживать стабильный уровень АД в случае пропуска пациентом времени приема препарата, более того, он не ухудшал КЖ больных АГ [25].

Контроль снижения давления с помощью суточного мониторингирования (СМ) АД продемонстрировал длительный антигипертензивный эффект бетаксолола (20 мг/сут.) у больных мягкой и умеренной АГ [14–17]. Бетаксолол достоверно снижал САД и ДАД в дневное и ночное время. Особенно важно, что бетаксолол предотвращал повышение АД в ранние утренние часы, когда риски развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) максимальны. Выполненные с применением СМАД исследования наглядно продемонстрирова-

Таблица 1

Эффекты, связанные с активацией β_1 и β_2 -адренорецепторов [5]

Ткань	Рецептор	Эффект
Сердце		
СА-узел	β_1 β_2	Увеличение ЧСС
АВ-узел	β_1 β_2	Увеличение скорости проведения
Предсердия	β_1 β_2	Повышение сократимости
Желудочки	β_1 β_2	Повышение сократимости, проводимости, активности идиовентрикулярных водителей ритма
Артерии	β_2	Вазодилатация
Вены	β_2	Вазодилатация
Скелетная мускулатура	β_2	Вазодилатация, повышение сократимости, гликогенолиз, захват K^+
Печень	β_2	Гликогенолиз и глюконеогенез
Поджелудочная железа (β -клетки)	β_2	Секреция инсулина и глюкагона
Жировая ткань	β_1	Липолиз
Бронхи	β_2	Бронходилатация
Почки	β_1	Освобождение ренина
Желчный пузырь и протоки	β_2	Релаксация
Детрузор мочевого пузыря	β_2	Релаксация
Матка	β_2	Релаксация
ЖКТ	β_2	Релаксация
Периферические нервы	β_2	Способствует освобождению норадреналина
Парашитовидные железы	β_1 β_2	Секреция паратгормона
Щитовидная железа	β_2	$T_4 \rightarrow T_3$ конверсия

Примечание: СА – синоатриальный узел.

ли возможность однократного приема препарата.

Хороший антигипертензивный эффект бетаксол (20 мг/кг) показал при сочетании АГ с ожирением – достижение целевого АД имело место у 90% пациентов [11], а также у пожилых больных [26].

Длительность жизни современных женщин гораздо больше, чем у мужчин, причем до трети своей жизни женщина проводит в период постменопаузы, с наступлением которой частота АГ у женщин значительно увеличивается; у 60% женщин первые проявления АГ совпадают с началом постменопаузы. Этому способствует целый ряд факторов: изменение гемодинамики вследствие снижения уровня эстрогенов, развитие метаболического синдрома, повышение тонуса и реактивности симпатической нервной системы. Развитие климактерического синдрома (КС) предъявляет дополнительные требования к выбору антигипертензивных препаратов (АГП): дигидропиридиновые антагонисты кальция могут способствовать усилению “приливов”, а диуретики – уродинамических расстройств.

В целом ряде работ бетаксол оказался высокоэффективным АГП у женщин в постменопаузе, причем у большинства пациенток даже в виде монотерапии [18-21]. В исследовании SELEna (Confirmation of Safety and Efficacy of Lokren treatment in menopausal woman with mild and moderate hypertension) 247 женщин (средний возраст 57 лет) в течение 12 нед. получали бетаксол (20 мг/сут.). Для оценки степени выраженности КС использова-

лась шкала модифицированного менопаузального индекса Купермана. Усиление терапии (гидрохлортиазид 12,5/25 мг) потребовалось через 4 нед. у 1/3 пациенток. К окончанию периода наблюдения целевое АД было достигнуто у 88% больных – САД 126 ± 10 мм рт.ст., ДАД 78 ± 6 мм рт.ст., пульсовое АД достоверно снизилось с 62 до 48 мм рт.ст., а ЧСС составила 63 ± 6 уд/мин. Достоверно улучшилось КЖ пациенток. Терапия бетаксолом не сопровождалась отрицательной динамикой показателей липидного обмена, мочевой кислоты и глюкозы плазмы. Частота всех нежелательных явлений составила 9,3%, среди них наиболее часто встречались брадикардия и гипотония [20].

У некоторых больных АГ может иметь место снижение коронарного кровотока в отсутствии явного атеросклероза коронарных артерий, так называемая относительная коронарная недостаточность. Был изучен эффект бетаксола (10-20 мг/сут.) на частоту и длительность бессимптомной депрессии ST за 24 ч холтеровского мониторирования электрокардиограммы (МЭКГ) у 19 пациентов (возраст 43-71 год; 9 женщин, 10 мужчин) без клинических проявлений ИБС – стеноз < 50% на коронароангиографии (КАГ). Развитие депрессии ST коррелировало с предшествующим повышением ЧСС и двойного произведения (ДП), большинство зарегистрированных (79%) эпизодов оставались бессимптомными. Терапия бетаксолом снижала общую длительность эпизодов ишемии с 470 мин до 38 мин ($p < 0,05$) [22].

Как и другие β -АБ, бетаксолол способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка ЛЖ (ГЛЖ). В экспериментальных исследованиях бетаксолол замедлял процесс ремоделирования артерий, уменьшая выраженность периваскулярного и миокардиального фиброза [27]. Положительная динамика массы миокарда по данным эхокардиографии отмечена в нескольких исследованиях [19,26,28]. У женщин в постменопаузе максимальное снижение степени ГЛЖ происходило при комбинации бетаксолола с заместительной гормонотерапией — через 12 мес. регресс ГЛЖ в среднем составил $13,5 \pm 7,4$ г/м² [19].

Стандартом современной терапии АГ считается комбинирование нескольких препаратов с разным механизмом действия. Это подчеркивается в Европейских рекомендациях и JNC 7 [29,30]. Бетаксолол положительно зарекомендовал себя в качестве одного из компонентов такой комбинированной терапии АГ. Мультицентровое, двойное слепое, параллельное исследование антигипертензивной эффективности бетаксолола (20 мг/сут.) и хлорталидона (25 мг/сут.), будущего победителя в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), и их комбинации выполнили у 186 больных АГ. Первые 6 нед. проводилась монотерапия, вторые 6 нед. — комбинированная терапия обоими препаратами. САД в горизонтальном положении снижалось на 11 мм рт.ст. на фоне приема бетаксолола и на 12 мм рт.ст. хлорталидона. В течение вторых 6 нед. продолжалось дальнейшее снижение САД, еще -7 мм рт.ст. в группе бетаксолола и -8 мм рт.ст. в группе хлорталидона. Различия между группами носили статистически недостоверный характер. Комбинация обоих препаратов приводила к снижению ДАД у 83% в группе бетаксолола и 85% в группе хлорталидона [31].

В другом перекрестном исследовании сравнивали антигипертензивный эффект гидрохлортиазида (12,5-25 мг/сут.), квинаприла (10-40 мг/сут.) и комбинации доксазозина (1-4 мг/сут.) с бетаксололом (5-10 мг/сут.) у 21 пациента [32,33]. Конечной целью терапии было достижение целевого АД < 130/80 мм рт.ст., которое пациенты самостоятельно измеряли в домашних условиях. САД и ДАД снизилось на 11,5 и 7,5 мм рт.ст., соответственно, на фоне гидрохлортиазида; 12,9 и 8,8 мм рт.ст., соответственно, на фоне квинаприла; и на 21,2 и 16,5 мм рт.ст., соответственно, в случае комбинированной терапии ($p < 0,001$ для всех случаев). Целевое АД было достигнуто у 33%, 43%, и 71% пациентов, соответственно ($p = 0,04$ vs гидрохлортиазида и 0,03 vs квинаприла).

Хороший эффект у больных АГ получен при комбинации бетаксолола с нитрендипином [34], причем в этом случае не наблюдалось отрицательного влияния на содержание холестерина липопрот-

теидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ). Японские авторы сравнили две стратегии у пациентов с АГ, принимавших амлодипин в низкой дозировке. Первой группе ($n=21$) увеличили его дозировку, а пациентам второй ($n=44$) добавили к терапии бетаксолол [35]. Через 6 мес. терапии АД в обеих группах снизилось одинаково, но в группе бетаксолола LF/HF уменьшился с $2,1 \pm 1,9$ до $1,3 \pm 0,9$ ($p < 0,05$), а спектр высокочастотных колебаний сердечного ритма (HF) увеличился с $0,41 \pm 0,17$ до $0,52 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), тогда как в группе амлодипина достоверных изменений variability ритма сердца (BPC) отмечено не было. КЖ также достоверно улучшилось только в группе бетаксолола.

Влияние бетаксолола на BPC у пациентов с АГ было отмечено и в других исследованиях [36]. Трехнедельный курс бетаксолола сопровождался достоверным снижением максимальных САД и ЧСС, достигнутых в ходе нагрузочного теста (184 ± 29 vs 156 ± 26 мм рт.ст. ($p < 0,01$); 132 ± 21 vs 113 ± 15 уд/мин ($p < 0,01$). Во время нагрузочного теста достоверно повысились показатели BPC (HF, 32 ± 36 vs 56 ± 55 ($p < 0,01$); LF, 64 ± 58 vs 95 ± 86 ($p < 0,01$)).

У большинства пациентов адекватный антигипертензивный эффект отмечается при приеме препарата в дозировке 10-20 мг/сут. Дальнейшее ее увеличение не приводит к значительному снижению АД, хотя, как будет показано ниже, степень снижения ЧСС пропорциональна дозе бетаксолола.

Стабильная стенокардия

Антиишемический эффект β -АБ связывают с уменьшением потребности миокарда в кислороде за счет снижения ЧСС, АД и сократимости сердечной мышцы, а также увеличения времени перфузии миокарда в диастолу и улучшения кровоснабжения субэндокардиальных отделов. Стабильное антиангинальное действие β -АБ возможно, в первую очередь при использовании препаратов с длительным периодом полувыведения.

Большинство исследований, выполненных с бетаксололом, было посвящено его преимуществам у больных АГ. Однако бетаксолол, как и другие селективные β -АБ, является эффективным антиангинальным средством [37]. В исследовании, выполненном на волонтерах, значение максимальной ЧСС, достигнутой во время стресс-теста, напрямую зависело от дозировки бетаксолола. Чем выше была доза препарата (10-20-40 мг), тем меньшей ЧСС удалось достичь обследуемым: 158 ± 8 уд/мин — для плацебо, 128 ± 3 уд/мин — для 10 мг, 123 ± 2 уд/мин — для 20 мг, 116 ± 4 уд/мин — для 40 мг. Увеличение дозировки до 80 мг не приводило к дальнейшему снижению ЧСС — 136 ± 10 уд/мин [38].

В лабораторных условиях степень снижения ЧСС оказалась одинаковой для эквивалентных доз бетаксолола, атенолола и пропранолола, однако

бетаксолол оказывал меньшее влияние на скорость нарастания давления в ЛЖ в начале систолы (dp/dt). Бетаксолол снижал общее периферическое сосудистое сопротивление, тогда как атенолол и пропранолол, наоборот, повышали его. Все три препарата снижали потребление кислорода миокардом и увеличивали время атриовентрикулярного проведения. Таким образом, кардиодепрессивный эффект бетаксолола оказался наименьшим среди трех препаратов, что позволяет предположить его большую эффективность в лечении ИБС [39].

У больных со стабильной стенокардией бетаксолол уменьшал частоту приступов стенокардии с $6,6 \pm 1,9$ эпизодов в неделю до $0,2 \pm 0,5$ эпизодов ($p < 0,00005$) [40]. Общее время нагрузочного теста на тредмиле увеличилось с $3,1 \pm 1,7$ мин до $8,0 \pm 2,3$ мин ($p < 0,00005$). Для того чтобы уменьшить число эпизодов ишемии на 75% пациентам необходимо было ежедневно принимать 12 ± 5 мг (5–40 мг) бетаксолола, в то время как клинические проявления блокады адренорецепторов — ЧСС < 50 –60 уд/мин и прирост ЧСС $< 20\%$ на 1 стадии протокола Bruce, появлялись при приеме значительно больших доз препарата — 28 ± 29 мг (5–80 мг), что указывает на его высокий терапевтический индекс. Похожие результаты были получены в других исследованиях: бетаксолол достоверно увеличивал время до развития стенокардии, время до появления депрессии S-T ≥ 1 мм, общее время нагрузки, снижал ДП, частоту приступов стенокардии и необходимость в нитроглицерине ($p < 0,01$) [41,42].

Эффективность бетаксолола (20 и 40 мг однократно в сутки) сравнивали с четырехкратным приемом пропранолола (40–80 мг) в 10-недельном двойном слепом исследовании [43]. Исходно у всех 92 пациентов стресс-тест с ФН сопровождался развитием стенокардии и депрессии ST. В покое препараты одинаково снижали ЧСС и АД, однако бетаксолол 40 мг/сут. значительно, чем пропранолол 160 мг/сут. снижал максимальную ЧСС во время ФН ($p < 0,05$). Только у 32% пациентов развитие стенокардии и депрессии ST регистрировали в ходе стресс-теста на фоне терапии бетаксолом 40 мг/сут., по сравнению с 81% лиц, принимавших 80 мг 4 раза в сутки пропранолол (320 мг/сут.!!!). Из этого можно заключить, что по антиангинальному эффекту бетаксолол значительно превосходит пропранолол. В рандомизированном, открытом, сравнительном исследовании бетаксолола 20 мг/сут. и метопролола тартрата 50 мг 2 раза в сутки комплаенс оказался выше в группе бетаксолола [44].

Одним из маркеров развития осложнений после перенесенного ИМ является снижение ВРС, которое может проявляться либо в снижении парасимпатической, либо повышении симпатической активности. В исследование были включены 19 пациентов с перенесенным ранее ИМ, клиникой стабильной стенокардии и стенозом $> 60\%$ на КАГ

Таблица 2

Фармакологическая классификация β -АБ [5]

β -АБ	ВСМА	Липофильность	Периферическая вазодилатация
<i>Неселективные (β_1 и β_2) β-АБ</i>			
Надолол	0	Низкая	
Картеолол	+	Низкая	
Пенбутолол	+	Умеренная	
Пиндолол	++	Высокая	
Пропранолол	0	Высокая	
Соталол	0	Низкая	
Тимолол	0	Высокая	
<i>Селективные (β_1) β-АБ</i>			
Ацебутолол	+	Умеренная	
Атенолол	0	Низкая	
Бетаксолол	0	Умеренная	
Бисопролол	0	Умеренная	
Целипролол	+	Умеренная	+
Эсмолол	0	Низкая	
Метопролол	0	Высокая	
Небиволол	0		+
<i>α_1- и β-АБ</i>			
Буциндолол	+	Умеренная	+
Карведилол	0	Умеренная	+
Лабеталол	+	Низкая	+

[45]. После двухнедельного “отмывочного” периода всем выполнили два стресс-теста на тредмиле и 48-часовое МЭКГ. Результаты всех стресс-тестов были воспроизводимыми по развитию стенокардии и депрессии ST. Затем пациентам назначали атенолол или бетаксолол с конечной целью достичь максимально переносимую дозу.

Через 1–2 мес. всем повторили 48-часовое МЭКГ без отмены β -АБ. Средняя ЧСС достоверно уменьшилась ($p < 0,008$), а средний интервал RR увеличился ($p < 0,0001$). Временной анализ не выявил значительных изменений стандартного отклонения (SDNN), коэффициента вариации (CV), стандартного отклонения всех 5-минутных интервалов (SDNN5), среднего стандартного отклонения всех 5-минутных интервалов (ASDNN5), хотя процент интервалов с вариацией > 50 мс (pNN50) увеличился. Динамика волновой структуры ритма сердца характеризовалась снижением компонентов общей мощности спектра (TP) ($p < 0,0001$) и низкочастотных колебаний (LF) ($p < 0,001$), тогда как HF существенно не изменился. Таким образом, под влиянием β -АБ у пациентов со стабильной ИБС наблюдалось уменьшение симпатической активности, а парасимпатическое звено продемонстрировало гетерогенные ответы.

Вазоспастическая стенокардия

Под наблюдением находились 12 пациентов с вазоспастической стенокардией и положительным результатом стресс-теста [46]. Всем пациентам назначали бетаксолол в дозе 1,25–5 мг/сут на период в 3 мес. Нагрузочный тест на тредмиле и скинтигра-

Таблица 3

Фармакокинетические особенности β -АБ

β -АБ	Адсорбция (%)	Биодоступность (%)	Период полувыведения (ч)	Почечная элиминация
Надолол	30	30-50	12-24	25
Пиндолол	90	85-95	3-4	>90
Пропранолол	>90	20-30	3-6	>90
Соталол	75-90	75-90	7-18	75-90
Ацебутолол	60	20-60	3-4	25-54
Атенолол	50	40-60	3-6	47
Бетаксолол	100	89	15-20	>80
Бисопролол	>90	80-90	10-12	95
Метопролол	>95	40-50	3-4	>97
Небиволол	>95	85-95	14-24	36
Карведилол	85	25	7	15

фию миокарда с аденозином выполняли до начала терапии и по ее завершению. Ухудшение клинической картины не наблюдали ни у одного пациента. Результатом терапии стало значительное увеличение времени до возникновения стенокардии и развития депрессии ST. Авторы предполагают, что бетаксолол потенциально может использоваться для лечения вазоспастической стенокардии.

Нарушения ритма сердца

β -АБ широко используются для предупреждения и купирования многих видов пароксизмальных нарушений ритма (суправентрикулярных и желудочковых), а также для контроля за частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Фибрилляция предсердий. Было выполнено проспективное, рандомизированное, перекрестное исследование с участием 35 пациентов с хронической формой ФП, в т.ч. 15 пациентов имели систолическую дисфункцию ЛЖ [47,48]. Исследование преследовало три цели: сравнить эффективность дилтиазема (90 мг 2 раза в сутки) и бетаксолола (20 мг/сут.) в сочетании с дигоксином (0,125-0,5 мг/сут.); выяснить, будет ли эффект лечения сохраняться в течение 7 мес.; определить безопасность комбинированной терапии у больных с нарушенной функцией ЛЖ. Следует напомнить, что исследование проводилось еще до эры β -АБ у больных с ХСН. ЧЖС при сочетании дигоксина с бетаксололом снизилась в покое и во время стресс-теста – 67 ± 3 уд/мин и 135 ± 5 уд/мин, соответственно, значительно, чем при комбинировании дигоксина с дилтиаземом – 80 ± 7 уд/мин и 154 ± 5 уд/мин, соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях). ДП в покое и на фоне ФН значительно снижалось также на фоне бетаксолола – 85 ± 4 и 213 ± 12 , соответственно, чем дилтиазема – 105 ± 6 и 269 ± 12 , соответственно ($p < 0,05$). Толерантность к ФН улучшалась при сочетании дигоксина с бетаксололом в большей степени, чем с дилтиаземом ($p < 0,05$). Ухудшения функции ЛЖ не отмечено.

В другом исследовании бетаксолол также успешно контролировал ЧЖС у больных с постоянной формой ФП, как в покое, так и при ФН, что сопровождалось компенсаторным увеличением сердечного выброса [49].

Пароксизмальная атриовентрикулярная узловая тахикардия (ПАВУТ) и пароксизмальная реципрокная атриовентрикулярная узловая тахикардия (ПРАВУТ). Электрофизиологические эффекты бетаксолола при внутривенном (в/в) (0,15 мг/кг) и пероральном способах введения (20 мг/сут.) изучали у 11 пациентов ПАВУТ [50]. Бетаксолол достоверно удлинял интервал RR, время восстановления функции синусового узла, время проведения на участке предсердие – Гис (АН-интервал), а также функциональные антероградные рефрактерные периоды (РП) медленно- и быстропроводящих путей ($p < 0,01$). Эффективный РП (ЭРП) быстропроводящего пути также достоверно удлинялся ($p < 0,05$). ЭРП предсердий и желудочков достоверно не изменялись. В/в введение бетаксолола предотвращало индукцию тахикардии у 8 пациентов, тогда как при приеме per os подобного результата удалось достичь у 10 из 11 больных. В двух случаях бетаксолол замедлял антероградную проводимость по медленному пути; блокада ретроградного проведения по быстрому пути имела место у 8 пациентов. Вероятно, больший эффект приема препарата per os зависел от большей концентрации его в плазме – 58 ± 38 нг/мл vs 40 ± 40 нг/мл при в/в введении.

В отличие от ПАВУТ бетаксолол при в/в введении ни у одного из 8 пациентов с ПРАВУТ не смог предупредить ее развитие, а при пероральном приеме положительный эффект зарегистрирован только у 2 пациентов [51].

Желудочковая тахикардия (ЖТ). Изучали эффективность комбинированной терапии амиодароном (400 мг/сут.) в сочетании с низкими дозами β -АБ у 20 пациентов (средний возраст 55 ± 16 лет) с ЖТ, рефрактерной к антиаритмической терапии [52]. Ранее пациентам назначали в среднем $4,6 \pm 1,9$ различных препаратов. В качестве допол-

нения к амиодарону использовали ацебутолол 100 мг/сут., бетаксол 5-10 мг/сут., метопролол 50 мг/сут., надолол 20-40 мг/сут., пиндолол 2,5 мг/сут., пропранолол 30 мг/сут., соталол 80-160 мг/сут. Семи пациентам ранее безуспешно выполнили фулгурацию, 13 пациентов имели в анамнезе ИБС, 3 — аритмогенную дисплазию правого желудочка, 2 — дилатационную кардиопатию, 1 — клапанный порок и 1 не имел структурных изменений сердца. Фракция выброса (ФВ) у 10 пациентов $\leq 30\%$: 10 имели ХСН III функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). ЖТ носила непрерывно-рецидивирующий характер у 3 пациентов, еще у 3 пароксизмы возникали ежедневно, у 7 — каждую неделю, у остальных — реже 1 раза в нед. Сочетание β -АБ и амиодарона позволило добиться значительного подавления эпизодов ЖТ у всех пациентов. Отмечалось снижение ЧСС в покое на 15% (с 65 уд/мин до 55 уд/мин). В конце периода лечения неустойчивая ЖТ была индуцирована в ходе нагрузочного тестирования у 2 пациентов из 14. Пароксизмы ЖТ удалось спровоцировать во время программированной стимуляции у 10 из 15 пациентов, однако, они имели меньшую ЧЖС и легче переносились у 9 пациентов, и только у 1 остались без изменений, что указывает на эффективность подобного рода комбинации.

Сердечная недостаточность

В течение многих лет считалось невозможным и опасным назначать β -АБ больным с ХСН из-за их отрицательного инотропного эффекта. Однако времена изменились, и благодаря исследованиям MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial), COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial), и ряда других, β -АБ заняли одну из ключевых позиций в лечении ХСН.

Экспериментально кардиопротективный эффект бетаксола изучали на модели СН, развившейся у крыс как исход аутоиммунного миокардита [53]. Бетаксол назначали *per os* в дозе 0,1 мг/кг, 1,0 мг/кг и 10 мг/кг в сутки, на период 1 мес. Бетаксол снижал ЧСС, уровень ПНУ и увеличивал выживаемость, при этом масса сердца, степень выраженности фиброза и гемодинамические параметры существенно не изменились. Таким образом, экспериментально было показано, что бетаксол может повышать выживаемость при ХСН, снижая вероятность внезапной смерти (ВС).

В конце 1999г в был представлен дизайн двойного слепого, рандомизированного исследования BETACAR (Betaxolol versus Carvedilol) [54], принятого для сравнения эффективности терапии ХСН высокоселективным β -АБ бетаксолом

с неселективным β -АБ карведилолом. Надо заметить, что по результатам исследования COMET, карведилол в дозе ≤ 50 мг/сут. в такой же ситуации превосшел метопролола тартрат ≤ 100 мг/сут. [55].

Всего в исследовании BETACAR приняли участие 255 пациентов с ХСН II-III ФК (NYHA), рандомизированных к приему карведилола ($n=131$, макс.доза 25 мг/сут.) или бетаксола ($n=124$, макс. доза 20 мг/сут.). Подбор дозировки продолжался до 8 нед., после чего в течение 6 мес. проводилось лечение этими препаратами в максимальных дозах.

Первичной конечной точкой был прирост ФВ. В обеих группах она увеличилась одинаково: с 30% до 43% для карведилола и с 31% до 43% для бетаксола ($p=\text{нд}$). Случаи сердечно-сосудистой смерти и повторные госпитализации в связи с утяжелением ХСН зарегистрированы у 15% пациентов в группе карведилола и 13% в группе бетаксола ($p=\text{нд}$). Среднее увеличение расстояния, пройденного при выполнении 6-минутного теста составило 63 м для карведилола и 61 м для бетаксола ($p=\text{нд}$). Индекс опросника Minnesota Living with Heart Failure также увеличился одинаково. Снижение ЧСС в группе карведилола составило 13,1 уд/мин vs 14,4 уд/мин для бетаксола ($p=\text{нд}$), снижение САД — 4 мм рт.ст. и — 7 мм рт.ст., соответственно ($p=\text{нд}$).

Таким образом, в исследовании BETACAR бетаксол и карведилол как наиболее изученные β -АБ для лечения ХСН, оказались равноценными [56].

Метаболические эффекты

Бетаксол не влияет на стимулированное ФН снижение уровня глюкозы крови и не нарушает толерантности к глюкозе [57,58]. Слепое, перекрестное исследование бетаксола (20 мг/сут.) на фоне глибенкламида или метформина у 12 здоровых волонтеров показало, что селективная блокада бетаксолом не влияет на уровень глюкозы натощак и/или результат теста толерантности к глюкозе. Аналогичным образом у волонтеров концентрации инсулина, натрия и калия достоверно не различались, независимо, принимали ли они глибенкламид или метформин [59].

Во многих исследованиях показано, что длительный прием бетаксола не оказывает отрицательного влияния на уровень общего холестерина (ОХС) и ХС ЛВП [18,26]. У пациентов с АГ, страдающих ожирением, терапия бетаксолом (20 мг/сут.) также не сопровождалась достоверным изменением ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП. Уровень ТГ имел недостоверную тенденцию к повышению с $2,2 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,4$ ммоль/л после 4 мес. лечения [11]. Только лишь в одном исследовании зарегистрировано снижение содержания ХС ЛВП, повышение уровня ТГ и ряда аполипопротеинов, вместе с тем его ком-

бинация с нитрендипином позволяла сохранить липидный профиль пациентов неизменным [34].

Лактация

Важный вопрос — назначение β -АБ женщинам детородного возраста. Врачи хорошо знакомы с тем риском, который несет прием β -АБ во II-III триместрах беременности. Это задержка развития плода, угнетение его сердечно-легочной деятельности, легкая гипогликемия, низкая масса тела и малый рост при рождении. Степень экскреции β -АБ с грудным молоком не является класс-эффектом, а зависит от индивидуальных особенностей препарата. Наиболее изученными на сегодняшний день являются метопролол, пропранолол и надолол. В отношении бетаксолола данных мало, соотношение концентрации препарата в молоке и плазме составляет 2,0-11,6, что предполагает его накопление в грудном молоке [60]. Поэтому American Academy of Pediatrics рекомендует матерям, принимающим бетаксолол, равно, как и другие β -АБ, тщательно мониторировать проявления блокады адренорецепторов [61].

Влияние на бронхиальную проходимость

Известно, что в целом β -АБ, в т.ч. неселективные, не влияют на бронхиальную проходимость у здоровых людей и пациентов, не страдающих

заболеваниями легких, хотя в литературе присутствует описание подобных случаев.

Бетаксолол в острых пробах при в/в (до 0,6 мг/кг) введении и приеме per os (5-40 мг) не оказывал влияния на объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в покое и при ФН [62]. Прием препарата в течение недели также не сопровождался изменением бронхиальной проходимости [63].

Однако, несмотря на то, что даже у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких отрицательного действия бетаксолола на бронхиальную проходимость обнаружено не было [64], назначение его, как и других β -АБ, при данной патологии нецелесообразно.

Заключение

Таким образом, все приведенные выше исследования достоверно доказали эффективность бетаксолола в лечении мягкой и умеренной АГ у пациентов любого возраста и пола. Препарат оказывает протективное действие на органы-мишени, приводя к регрессии ГЛЖ и снижая риск осложнений. Он может рассматриваться как препарат первой линии, т.к. эффективен в виде монотерапии и в сочетании с другими АГП. Препарат практически не влияет на липидный обмен, метаболизм глюкозы и не ухудшает КЖ больных, что позволяет широко его назначать пациенткам с АГ в постменопаузе.

Литература

1. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
2. CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
3. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. for the carvedilol prospective randomised cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 1651-8.
5. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J* 2004; 25: 1341-62.
6. Ludden TM, Boyle DA, Gieseker D, et al. Absolute bioavailability and dose proportionality of betaxolol in normal healthy subjects. *J Pharm Sci* 1988; 77(9): 779-83.
7. Lipworth BJ, Irvine NA, McDevitt DG. The effects of time and dose on the relative beta 1- and beta 2-adrenoceptor antagonism of betaxolol and atenolol. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(2): 154-9.
8. Lipworth BJ, Irvine NA, McDevitt DG. The effects of chronic dosing on the beta 1 and beta 2-adrenoceptor antagonism of betaxolol and atenolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40(5): 467-71.
9. Zateyshchikov DA, Minushkina LO, Brovkin AN, et al. Association of CYP2D6 and ADRB1 genes with hypotensive and antichronotropic action of betaxolol in patients with arterial hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21(4): 437-43.
10. Hollenbeck M, Plum J, Heering P, et al. Influence of betaxolol on renal function and atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *J Hypertens* 1991; 9(9): 819-24.
11. Os JS, Brummelen P, Woittiez AJ. Betaxolol in obese hypertensive patients. Long-term effects on blood pressure and serum lipids. *Neth J Med* 1992; 40(5-6): 227-31.
12. Williams RL, Goyle KK, Herman TS, et al. Dose-dependent effects of betaxolol in hypertension: a double-blind, multicenter study. *J Clin Pharmacol* 1992; 32(4): 360-7.
13. Soucek M, Julinek J, Rihacek I, Stejfa M. Betaxolol hydrochloride in the treatment of mild and medium hypertension--long-term effects. *Vnitr Lek* 1995; 41(9): 605-8.
14. Keltai M, Matos L, Ofner P. Effect of betaxolol on blood pressure and heart rate in mild to moderate hypertension. *Orv Hetil* 1997; 138(42): 2661-4.
15. Соболева Г.Н., Карпов Ю.А., Порога А.Н., Кухарчук В.В. Влияние бета-блокатора пролонгированного действия бетаксолола на суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1997; 5: 26-30.
16. Soucek M, Rihacek I, Frana P. A comparison of the trough-to-peak ratio of cardio-selective beta-blockers in patients with newly diagnosed hypertension. *Blood Press Monit* 2006; 11(6): 337-42.
17. Riháček I, Soucek M, Frána P. The smoothness index of betaxolol hydrochloride in patients with newly diagnosed hypertension. *Vnitr Lek* 2007; 53(1): 25-30.
18. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М. и др. Применение бетаксолола у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. *Тер архив* 1999; 6: 67-70.
19. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М. и др. Заместительная гормонотерапия у женщин с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты. *Тер архив* 2001; 10: 33-8.
20. Глезер М.Г. Подтверждение безопасности и терапевтического эффекта бетаксолола при лечении легкой и умеренной

- артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом. Исследование SElena. Пробл жен здор 2008; 2: 3-11.
21. Кириченко А.А., Танкиева З.М., Эбзеева Е.Ю. Эффективность и переносимость бетаксолола при лечении артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Фарматека 2007; 20: 1-3.
 22. Christ M, Rauen P, Klauss V, et al. Spontaneous changes of heart rate, blood pressure, and ischemia-type ST-segment depressions in patients with hypertension without significant coronary artery disease: beneficial effects of beta-blockade. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28(6): 755-63.
 23. Моисеев В.С., Моисеев С.В. Бетаксолол (локрен) при артериальной гипертензии. Тер архив 1998; 2: 82-6.
 24. Johnson BF, Whelton A. A Study Design for Comparing the Effects of Missing Daily Doses of Antihypertensive Drugs. Am J Ther 1994; 1(4): 260-7.
 25. Ameling EH, de Korte DF, Man in 't Veld A. Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study of betaxolol. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 18(5): 752-60.
 26. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Гусейнзаде М., Акурова М.Ю. Фармакодинамические эффекты локрена (бетаксолола) при трехмесячном лечении артериальной гипертензии у пожилых. Тер архив 1998; 6: 44-7.
 27. Kobayashi N, Nakano S, Mori Y, et al. Betaxolol Inhibits Extracellular Signal-Regulated Kinase and P70S6 Kinase Activities and Gene Expressions of Platelet-Derived Growth Factor A-Chain and Transforming Growth Factor- β 1 in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats. Hypertens Res 2002; 25: 211-9.
 28. De Gaudemaris R, Camaleonte A, Dimitriou R, et al. Interest of ambulatory blood pressure, exercise test recordings and echocardiographic measurements, in borderline arterial hypertension. Clin Exp Hypertens A 1985; 7(2-3): 371-9.
 29. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
 30. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.
 31. Burris JF, Davidov ME, Jenkins P, et al. Comparison of the antihypertensive effects of betaxolol and chlorthalidone as monotherapy and in combination. Arch Intern Med 1989; 149(11): 2437-41.
 32. Mann SJ, Gerber LM. Low-dose alpha/beta blockade in the treatment of essential hypertension. Am J Hypertens 2001; 14(6 Pt 1): 553-8.
 33. Mann SJ, Gerber LM. Psychological characteristics and responses to antihypertensive drug therapy. J Clin Hypertens 2002; 4(1): 25-34.
 34. Saku K, Zhang B, Okamoto T, et al. Medium-term effects of betaxolol monotherapy and combination therapy with nitrendipine on lipoprotein and apolipoprotein metabolism in patients with mild to moderate essential hypertension. J Hum Hypertens 1996; 10(4): 263-8.
 35. Takase B, Takeishi Y, Hirai T, et al. Comparative effects of amlodipine monotherapy and combination therapy with betaxolol on cardiac autonomic nervous activity and health-related quality of life in patients with poorly controlled hypertension. Circ J 2008; 72(5): 764-9.
 36. Takase B, Abe Y, Nagata M, et al. Effect of betaxolol hydrochloride on heart rate variability indices during exercise stress testing in patients with hypertension. Biomed Pharmacother 2005; 59(Suppl 1): S158-62.
 37. Дуляков Д.В., Глухова В.Л., Вожаева З.И., Головина Г.А. Кардиоселективная бета-адреноблокада бетаксолом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Тер архив 2006; 9: 43-8.
 38. Irvine NA, Lipworth BJ, McDevitt DG. A dose-ranging study to evaluate the beta-adrenoceptor selectivity of single doses of betaxolol. Br J Clin Pharmacol 1990; 30(1): 119-26.
 39. Uchida S, Itoh M, Fujimoto M, et al. Antihypertensive effects of betaxolol, a cardioselective beta-adrenoceptor antagonist, in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP). Nippon Yakurigaku Zasshi 1990; 96(2): 49-63.
 40. Alpert MA, Mukerji V, Villarreal D, et al. Efficacy of betaxolol in the treatment of stable exertional angina pectoris: a dose-ranging study. Angiology 1990; 41(5): 365-76.
 41. Chrysant SG, Bittar N. Betaxolol in the treatment of stable angina pectoris. Cardiology 1994; 84(4-5): 316-21.
 42. Glasser SP, Friedman R, Talibi T, et al. Safety and compatibility of betaxolol hydrochloride combined with diltiazem or nifedipine therapy in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1994; 73(4): 213-8.
 43. Narahara KA. Double-blind comparison of once daily betaxolol versus propranolol four times daily in stable angina pectoris. Betaxolol Investigators Group. Am J Cardiol 1990; 65(9): 577-82.
 44. Kardas P. Compliance, clinical outcome, and quality of life of patients with stable angina pectoris receiving once-daily betaxolol versus twice daily metoprolol: a randomized controlled trial. Vasc Health Risk Manag 2007; 3(2): 235-42.
 45. Burger AJ, Kamalesh M, Kumar S, Nesto R. Effect of beta adrenergic receptor blockade on cardiac autonomic tone in patients with chronic stable angina. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19(4 Pt 1): 411-7.
 46. Suzuki J, Watanabe K, Tsuruoka T, et al. Beneficial effects of betaxolol, a selective antagonist of beta-1 adrenoceptors, on exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary vasospasm. Int J Cardiol 2003; 91(2-3): 227-32.
 47. Koh KK, Song JH, Kwon KS, et al. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. Int J Cardiol 1995; 52(2): 167-74.
 48. Koh KK, Kwon KS, Park HB, et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. Am J Cardiol 1995; 75(1): 88-90.
 49. Atwood JE, Myers J, Quaglietti S, et al. Effect of betaxolol on the hemodynamic, gas exchange, and cardiac output response to exercise in chronic atrial fibrillation. Chest 1999; 115: 1175-80.
 50. Kuhlkamp V, Ickrath O, Haasis R, Seipel L. Electrophysiologic effects of betaxolol on conduction properties of the antegrade and retrograde pathway in patients with typical atrioventricular node reentry tachycardia following intravenous and oral administration. Z Kardiol 1988; 77(8): 527-33.
 51. Kuhlkamp V, Ickrath O, Haasis R, Seipel L. Comparison of the effects of intravenous and oral betaxolol on antegrade and retrograde conduction in patients with atrioventricular nodal reentrant and atrioventricular reentrant tachycardia. Eur Heart J 1989; 10(6): 493-501.
 52. Tonet J, Frank R, Fontaine G, Grosgeat Y. Efficacy and safety of low doses of beta-blocker agents combined with amiodarone in refractory ventricular tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 1988; 11(11 Pt 2): 1984-9.
 53. Watanabe K, Juan W, Narasimman G, et al. Betaxolol improves the survival rate and changes natriuretic peptide expression in rats with heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 41(Suppl 1): S99-103.
 54. Bohler S, Saubadu S, Scheldewaert R, Figulla HR. Betaxolol versus carvedilol in chronic heart failure (BETACAR study). Rationale and design. Arzneimittelforschung 1999; 49: 311-7.
 55. Poole-Wilson PHA, Swedberg K, Cleland JGF, et al, for the COMET investigators Comparison of carvedilol and metoprolol

- on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
56. Figulla HR, Krzeminska-Pakula M, Wrabec K, et al. Betaxolol is equivalent to carvedilol in patients with heart failure NYHA II or III Result of a randomized multicenter trial (BETACAR Trial). *Intern J Cardiol* 2006; 113: 153-60.
57. Morselli PL, Kilborn JR, Cavern L, et al. Betaxolol and other beta-adrenoreceptor antagonists. Raven Press 1983.
58. Benn JJ, Brown PM, Beckwith LJ, et al. Glucose turnover in type I diabetic subjects during exercise. Effect of selective and nonselective beta-blockade and insulin withdrawal. *Diabetes Care* 1992; 15(11): 1721-6.
59. Sinclair AJ, Davies IB, Warrington SJ. Betaxolol and glucose-insulin relationships: studies in normal subjects taking glibenclamide or metformin. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30(5): 699-702.
60. Morselli PL, Boutroy MJ, Bianchetti G, et al. Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 477-83.
61. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93: 137-50.
62. Beresford R, Heel RC. Betaxolol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1986; 31(1): 6-28.
63. Patrick JM, Wharrad HJ, Wilson CG, Birmingham AT. The effect of a week's beta-adrenoceptor antagonism on daytime heart-rates, subjective responses to exercise, and physical activity in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19(2): 177-85.
64. Grandordy BM, Thomas V, de Lauture D, Marsac J. Cumulative dose-response curves for assessing combined effects of salbutamol and ipratropium bromide in chronic asthma. *Eur Respir J* 1988; 1(6): 531-5.

Поступила 21/04-2009

Антагонисты кальция у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

А.А. Гарганеева

НИИ кардиологии СО РАМН. Томск, Россия

Calcium antagonists in patients with high cardiovascular risk

A.A. Garganeeva

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

В современной кардиологической практике остается актуальной проблема выбора оптимального антигипертензивного препарата у больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В этой связи заслуживают внимания антагонисты кальция (АК), доказавшие свою эффективность в значительном количестве завершенных, рандомизированных исследований и имеющие широкий спектр клинических ситуаций в пользу их применения. Однако, несмотря на высокую эффективность и безопасность, АК не достаточно широко используются российскими врачами в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертония, высокий сердечно-сосудистый риск, антагонисты кальция.

The choice of optimal antihypertensive medications in patients with arterial hypertension (AH) and high cardiovascular risk remains one of the important problems in modern cardiology. Calcium antagonists (CA) have demonstrated their effectiveness in various clinical situations, according to numerous randomised clinical trials. However, despite their high effectiveness and safety, CA are still used relatively rarely in the real-world Russian clinical practice.

Key words: Arterial hypertension, high cardiovascular risk, calcium antagonists.

В этом году антагонисты кальция (АК) отмечают 45-летний юбилей — это возраст зрелости, накопленного опыта и больших перспектив. Началось все в 1959г, когда впервые был синтезирован изоптин. В 1962-1963 гг. обнаружены антигипертензивные и антиангинальные свойства этой группы лекарственных средств, а в 1964г известный физиолог Albrecht Fleckenstein охарактеризовал эту группу препаратов как “антагонисты кальция” [1].

В настоящее время АК получили большое распространение и популярность в клинической практике при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС), что обусловлено их высокой антигипертензивной эффективностью, органопротективными свойствами, метаболической нейтральностью, способностью влиять на прогноз больных высокого сердечно-сосудистого риска и хорошей переносимостью.

Согласно современному представлению ионы кальция (Ca^{2+}) являются универсальным вторичным мессенджером, опосредующим передачу

информации, обеспечивающей регуляцию клеточных функций во всех органах и тканях. При этом пусковым механизмом (триггером) эффекторных процессов в клетках выступает не сами ионы Ca^{2+} , а изменение их концентрации в цитоплазме клеток. Концентрация ионов Ca^{2+} в цитозоле модулируется рядом взаимосвязанных процессов: вход в клетку и выведение из клетки; вход в хранилища, в частности саркоплазматический ретикулум, и выведение из хранилищ; связывание с белками-активаторами (кальмодулин или тропонин С) и разобщение этих связей. Определенную роль в обеспечении входа ионов Ca^{2+} в клетку играет натрий-кальциевый обмен, однако основной путь входа Ca^{2+} — мембранные белки, функционирующие как Са-каналы. Важным модулятором кальциевых каналов является разность потенциалов между наружной и внутренней поверхностями мембраны [2-6].

Наиболее изучены механизмы модуляции Са-каналов под влиянием эндо- и экзогенных агонистов или антагонистов кальциевых каналов. Эта

© Гарганеева А.А., 2009
e-mail: aag@cardio.tsu.ru

[Гарганеева А.А. — руководитель отделения амбулаторной и профилактической кардиологии].

модуляция опосредуется через специфические рецепторы, расположенные вблизи Са-каналов. В частности, в результате β -адреностимуляции катехоламинами возникает агонистическая модуляция Са-каналов, приводящая к увеличению входного потока Ca^{2+} , повышению его концентрации в цитозоле. Напротив, стимуляция ацетилхолином M_2 -рецепторов (мускариновых) в конечном итоге приводит к уменьшению входа Ca^{2+} в клетки.

Синтетические АК по своей химической структуре весьма разнообразны. Различают соединения, относящиеся к следующим химическим группам: фенилалкиламины — верапамил, галлопамил, анипамил; дигидропиридины — наиболее многочисленная группа АК, используемых в клинической практике — нифедипин, нисолдипин, нитрендипин, фенигидин, исрадипин, нилвадипин, никардипин, нимодипин, фелодипин, амлодипин; бензотиазепины — фактически только один представитель, дилтиазем, нашел применение в клинике, другие представители находятся в стадии изучения; пиперазины (лидофлазин, циннаризин, флунаризин); хинаксолы (кароверин) [7].

АК — гетерогенная группа лекарств, различающихся не только по химической структуре, но и по селективности действия на различные отделы ССС, родству к различным подтипам Са-каналов и т. д. АК классифицируются по поколениям [8]. К первому поколению относятся “прообразы” современных препаратов, короткодействующие АК, II поколение представляет собой пролонгированные лекарственные формы препаратов, главным образом, I поколения. II поколение — это новые лекарственные вещества, и наконец, к препаратам III поколения принадлежат наиболее совершенные с точки зрения эффективности и безопасности препараты: амлодипин, лацидипин и лерканидипин. Сегодня амлодипин — самый популярный в мире и наиболее изученный с позиций доказательной медицины антигипертензивный препарат (АГП), который ежегодно принимают > 70 млн. больных [9,10].

В исследовании TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study) была продемонстрирована практически одинаковая антигипертензивная активность разных групп лекарственных препаратов: диуретика (хлорталидон), β -адреноблокатора (β -АБ) (ацебутолол), АК (амлодипин), ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (эналаприл), антагониста α -адренорецепторов (доксазозин) [11]. Однако через 4 года лечения наибольший процент больных с целевым уровнем артериального давления (АД) был достигнут в группе пациентов, принимавших амлодипин, обеспечивая высокую приверженность лечению.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008 существует широкий спектр клинических ситуаций в пользу применения АК [12].

Для дигидропиридиновых АК — изолированная систолическая гипертензия (ИСАГ), артериальная гипертензия (АГ) у пожилых, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), атеросклероз сонных (СА) и коронарных артерий (КА). Для недигидропиридиновых (верапамил/дилтиазем) преимущественные показания к назначению АК — ИБС, атеросклероз СА, суправентрикулярные тахикардии.

Необходимо отметить очень важное обстоятельство — минимальное количество противопоказаний для использования данной группы лекарственных средств, а дигидропиридиновые АК — единственный класс АГП, вовсе не имеющий абсолютных противопоказаний.

Данное обстоятельство представляется чрезвычайно важным, т. к. по данным литературы смертность от нежелательных реакций на прием лекарственного средства занимает от четвертого до шестого места в структуре смертности госпитализированных пациентов [13].

В США до 140 тыс. человек погибают ежегодно в результате осложнений лекарственной терапии [14].

В структуре фармако-терапевтических групп лекарственных препаратов, вызвавших нежелательные реакции, средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) из 16 позиций занимают второе место [15].

Особенно важно это положение для лиц пожилого и старческого возрастов, т. к. лечение АГ у этой категории больных связано с определенными трудностями. Это обусловлено наличием множественной сопутствующей патологии, возрастными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, большим числом побочных эффектов. Вместе с тем, количество пациентов с АГ старших возрастных групп неуклонно растет. По данным экспертов ВОЗ к 2010г количество лиц > 50 лет по сравнению с 2000г увеличится вдвое и достигнет 1100 млн. человек (чел.), а известно, что с возрастом растет и распространенность ИСАГ. В возрасте 70-79 лет ИСАГ встречается в 6 раз чаще по сравнению с популяцией лиц 40-49 лет.

Наличие повышенных цифр АД, особенно систолического (САД), связано с риском ИБС, мозговых инсультов (МИ), сердечной (СН) и почечной недостаточности. Исследования последних лет: STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly), EWPHE (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), STONE (Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly), SHELL (Systolic Hypertension in the Elderly: Lacidipine

Long-term study), SYST-EUR (Systolic hypertension – Europe), MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), с включением пожилых больных АГ убедительно показали, что на фоне традиционной АГТ в этой группе пациентов происходит заметное уменьшение риска развития МИ, инфарктов миокарда (ИМ), частоты возникновения аритмий и снижение сердечно-сосудистой смертности [16,17].

Результаты исследования SYST-EUR свидетельствуют о том, что АГТ нитрендипином (с добавлением при необходимости эналаприла и гидрохлоротиазида) у пожилых пациентов с АГ сопровождалась снижением частоты развития всех МИ на 42% ($p=0,003$), нефатальных МИ – на 44% ($p=0,007$), смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий, включая внезапную смерть (ВС), – на 26% ($p=0,03$). Нитрендипин снижал вероятность развития деменции на 50% по сравнению с плацебо [16].

По данным исследования STOP-Hypertension 2 с включением пожилых пациентов в возрасте 70–84 лет убедительно доказано, что все используемые антигипертензивные группы лекарственных средств – диуретики (Д), β -АБ, ИАПФ и АК – фелодипин и исрадипин, в равной степени снижали уровень АД, предупреждая сердечно-сосудистые осложнения (ССО) и смертность больных АГ.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ 2008, базирующимися на результатах завершенных, крупномасштабных исследований, АК, наряду с тиазидными Д (тД) и блокаторами рецепторов АТ₁ (БРА), при лечении ИСАГ в пожилом возрасте “являются наиболее эффективными”.

Цереброваскулярные заболевания – одна из самых актуальных медико-социальных проблем. В последние годы в литературе появилось такое понятие, как “инсультный парадокс”. Данные проспективных исследований, опубликованных после 1990-х годов, свидетельствуют о существенном преобладании МИ над частотой развития ИМ. На сегодняшний момент сохраняется 30% преобладание частоты МИ над частотой ИМ [18].

По смертности от МИ Россия занимает одно из первых мест в Европе. Острое нарушение мозгового кровообращения – вторая после ИБС причина смертности в мире. Социальная значимость МИ обусловлена тем, что данное патологическое состояние является одной из основных причин инвалидности. В течение года после МИ погибает ~ 1/3 пациентов, 22% становятся инвалидами и только 45% восстанавливают трудоспособность [19]. АГ, по мнению большинства исследователей, является одним из основных факторов риска (ФР) цереброваскулярных осложнений. В исследовании MRFIT (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) показана взаимосвязь повышения АД, в большей степени САД, с вероятностью церебро-

васкулярных событий, прежде всего МИ [20]. В настоящее время не вызывает сомнений, что адекватная АГТ достоверно снижает риск развития МИ у лиц с АГ, в т.ч. с МИ в анамнезе. В последние годы завершён ряд крупномасштабных исследований, в которых убедительно доказана высокая эффективность современных АГП в плане снижения не только риска возникновения МИ, но также риска развития нарушений когнитивной функции – памяти, внимания, мышления, и деменции, как проявлений дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП).

Особое значение приобретает выявление ранних стадий гипертензивной ДЭП, предшествующих возникновению МИ и, возможно, являющихся обратимыми. Группой ученых под руководством проф. Мордовина В.Ф. 2004 получены уникальные данные, свидетельствующие о том, что даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики при АГ II степени (ст.) по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга можно обнаружить признаки гипертензивной ДЭП: в 66% случаев – фокальные повреждения белого вещества мозга, в 40% – перивентрикулярный отек, в 36,5% – расширение боковых желудочков мозга, а в 19% – лакунарные инфаркты, что сопровождается снижением церебральной перфузии и развитием когнитивных нарушений [21,22].

В настоящее время требования к АГП сводятся не только к эффективному контролю АД, но и к максимальному органопротективному действию, в данном случае церебропротективному, обеспечивающему полноценную защиту головного мозга.

В этой связи заслуживают внимания завершённые крупномасштабные исследования, в которых продемонстрирована высокая эффективность АК в снижении цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ.

В исследовании ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) добавление АК нифедипина GITS к обычной терапии ИБС значительно снижало число инвалидизирующих инсультов (на 22%), в большей степени это проявилось в группе больных ИБС, ассоциированной с АГ (на 33%) [23].

Церебропротективная эффективность АК, в данном случае дилтиазема, была подтверждена в исследовании NORDIL (Nordic Diltiazem Study) с участием > 10 тыс. больных АГ: через 5 лет наблюдения в группе больных, принимавших дилтиазем, частота МИ была достоверно ниже, чем в группе пациентов, лечившихся β -АБ и/или Д [24].

Наиболее масштабным явилось исследование ALLHAT, в которое были включены 42 418 пациентов с мягкой или умеренной АГ в возрасте > 55 лет (в среднем – 67 лет) с наличием ФР ССО: перенесенный ИМ или МИ, ГЛЖ, сахарный диабет 2 типа (СД-2), курение. В результате проведенного вторич-

ного, сравнительного анализа данных о влиянии амлодипина ($n=9048$) и лизиноприла ($n=9054$) на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость было установлено, что риск развития МИ в группе лечения амлодипином был существенно ниже (на 23%) по сравнению с ИАПФ лизиноприлом [25,26].

Таким образом, исследования последних лет показали, что длительное использование АК пролонгированного действия существенно уменьшает вероятность ССО, в частности церебральных: развитие ишемического МИ, нарушений когнитивных функций и деменции [27-29].

Терапевтическое действие АК связано и с другим важным фармакологическим свойством. Клинические испытания подтвердили целесообразность применения АК с целью снижения риска развития ССО у больных АГ с ГЛЖ, являющейся независимым ФР развития СН, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и ВС [30].

По результатам международного исследования ATP-Survey (Angina Treatment Patterns), в котором участвовали 18 российских центров, ИБС продолжает оставаться одной из главных причин смертности населения в России. На ее долю приходится ~50% смертей при патологии ССС [31,32].

Согласно современным представлениям АГ, диагностируемая у 60% больных стенокардией, является основным ФР развития и прогрессирования ИБС.

Завершенные в последние годы клинические исследования существенно укрепили позиции АК в лечении больных ИБС. Пролонгированные дигидропиридиновые АК, в частности амлодипин, обладают выраженным коронаролитическим и, соответственно, антиангинальным эффектом вследствие высокой селективности в отношении гладкомышечных клеток артериол. Как свидетельствуют данные литературы пролонгированные АК достоверно снижают частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [33,34]. Эффект амлодипина максимален у пациентов с выраженным коронаровасospастическим компонентом. Современные пролонгированные АК выгодно отличаются от более ранних АК отсутствием влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС), увеличение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии [35,36].

В международном исследовании CAPE (Circadian Anti-ischemia Program in Europe) было показано, что 8-недельная терапия амлодипином в дозе 5-10 мг/сут. значительно снижала частоту эпизодов ишемической депрессии сегмента ST согласно Холтеровскому мониторингованию, и уменьшала частоту приступов стенокардии — на 70%, обеспечивая достоверное увеличение физи-

ческой работоспособности на 75%. При этом частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений была сравнима с плацебо [37,38].

В исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) был включен 1991 больной ИБС с ангиографическими признаками стенозирования КА и нормальным уровнем АД. Всем больным на фоне оптимальной терапии был назначен амлодипин (10 мг/сут.), или эналаприл (20 мг/сут.), или плацебо. Через 2 года наблюдения амлодипин существенно снизил частоту ССО и смертности, превосходя эналаприл и плацебо [39].

В ряде исследований при сравнении антиишемической и антиангинальной эффективности АК с другими группами лекарственных препаратов, в частности, с пролонгированными нитратами и β -АБ были установлены явные преимущества АК в уменьшении продолжительности эпизодов ишемии, увеличении времени до возникновения депрессии сегмента ST и приступа стенокардии [40,41].

Существенный интерес представляет возможность АК влиять на обратимое развитие атеросклероза или замедлять темпы его прогрессирования [9]. Влияние АК, в первую очередь амлодипина, на прогрессирование атеросклероза убедительно продемонстрировано, как в субисследовании NORMALISE (The Norvasc for Reversal of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation), проводимого в рамках упомянутого клинического испытания CAMELOT, так и в ряде других исследований: PREVENT (Prospective Evaluation of dalteparin efficacy for prevention of VTE in immobilized patients Trial), ASCOT LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) [23,42-45].

Учитывая доказанный факт корреляционной взаимосвязи степени выраженности атеросклеротического поражения сосудов, в частности, утолщения комплекса интима-медиа СА, с частотой развития ИМ и МИ, даже незначительное снижение этого показателя обеспечивает положительное влияние на прогноз больных ССЗ.

Позиция в отношении применения АК при ИБС в Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008 сформулирована следующим образом: “У больных стабильной стенокардией могут использоваться пролонгированные АК и β -АБ, ИАПФ, а также рациональные комбинации АГП”.

В свою очередь в Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 в разделе “Медикаментозная терапия для купирования симптомов” указано, что

“Недигидропиридиновые АК используются вместо β -АБ в тех случаях, когда последние противопоказаны: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей. При сочетании стабильной стенокардии и АГ показано применение пролонгированных дигидропиридиновых АК. При лечении вазоспастической стенокардии АК наиболее эффективны для устранения коронарospазма”.

В соответствии с отечественными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 пролонгированные дигидропиридиновые АК являются препаратами выбора для купирования симптомов. Согласно Европейским рекомендациям 2006, эта группа лекарственных средств (высокий уровень доказанности А) должна использоваться в случае непереносимости или при слабом эффекте β -АБ [46,47].

Обладая одновременно антиангинальными и антигипертензивными свойствами, АК могут рассматриваться в качестве препаратов первого выбора при лечении ИБС, сочетающейся с АГ, которая, в свою очередь, является серьезным ФР развития коронарного атеросклероза.

В последние годы появилась серия публикаций о целесообразности использования АК у больных ИБС, подвергшихся реваскуляризации посредством транслюминальной коронаропластики и/или операции коронарного шунтирования [48, 49].

Особенно это актуально при использовании в качестве аутоотрансплантата артериальных шунтов, имеющих склонность к вазоспазму [50-52].

В этой связи заслуживает внимания анализ результатов рандомизированных, клинических исследований по применению АК с целью предупреждения периоперационных осложнений при аортокоронарном шунтировании и операциях на клапанах сердца. Проанализировано 41 исследование с участием 3327 пациентов. По данным мета-анализа АК в операционном и послеоперационном периодах уменьшали риск развития ИМ и ишемии миокарда [53].

Важными для практического врача являются и результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования CAPARES (Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study), в котором оценивали влияние амлодипина на частоту рестенозов после коронарной ангиопластики по сравнению с плацебо. Полученные результаты однозначно свидетельствуют о высокой эффективности амлодипина в профилактике рестенозов [54].

Безопасность назначения АК III поколения больным с хронической СН доказана в ряде крупномасштабных, клинических исследований. В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) переносимость амлодипина и валсартана была сопоставимой. При этом амлодипин не уступил по эффективности БРА вал-

сартану в снижении риска развития СН у больных АГ с высоким риском развития ССО. Терапия на основе амлодипина оказалась более эффективной в отношении контроля за уровнем АД и снижения риска развития ИМ [55].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании PRAISE I (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study) оценивалось влияние амлодипина на прогноз больных с СН — с фракцией выброса $> 30\%$, ишемического и неишемического генеза. Была доказана высокая эффективность амлодипина у больных с СН неишемического генеза: общее количество ССО снизилось на 31%, а риск ВС — на 46% [56].

ХОБЛ является одной из важнейших проблем современной медицины. В России ХОБЛ занимает 4-5-е место среди всех причин смертности после ССЗ, СД и травм. По эпидемиологическим данным число больных ХОБЛ в стране может быть > 11 млн. чел. [57].

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность как традиционно принято считать, а ССО. Сердечно-сосудистая патология обнаруживается не менее чем у 50% больных ХОБЛ. Наличие у пациента ХОБЛ повышает риск развития ССЗ в 2-3 раза [58-61].

Подходы к терапии больных с ассоциированными заболеваниями, в т.ч. ИБС, АГ и ХОБЛ, имеют некоторые особенности. Важно, чтобы антигипертензивные и антиангинальные средства не усиливали бронхообструкцию и не влияли на эффективность лекарственных препаратов, применяемых собственно для лечения ХОБЛ [62].

Основные группы АГП, в частности β -АБ, могут усиливать бронхоспазм, повышать гиперреактивность бронхов [63], ИАПФ в ряде случаев вызывают сухой кашель [60], а у пациентов с гиперкинетическим типом гемодинамики могут повышать давление в легочной артерии [64]. Д в сочетании с β_2 -агонистами и системными глюкокортикоидами могут способствовать развитию гипокалиемии и нарушать сердечный ритм.

АК — эффективные антигипертензивные и антиангинальные средства и, вместе с тем, снижают гиперреактивность бронхов, усиливают бронхолитический эффект β_2 -агонистов, уменьшают легочную гипертензию. АК, являясь периферическими вазодилататорами, более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции, как правило, имеющей место у больных ХОБЛ. Благоприятное действие длительного приема АК на легочную гемодинамику обусловлено, согласно одной точки зрения системной вазодилатацией, увеличением сердечного выброса и возникающим вследствие этого пассивным расширением легочных сосудов, согласно другой точки зрения, —

АК являются прямыми легочными вазодилататорами [65-67].

По результатам исследований АК (в частности, фелодипин) снижают общее легочное сопротивление на 39% и на 34% увеличивают доставку кислорода к тканям [68].

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008, АК являются препаратами выбора для лечения АГ у пациентов с патологией легких [12,69].

АК — большая группа препаратов, которая заслуженно заняла одно из ведущих мест по частоте применения при лечении ССЗ.

АК, как было указано выше, являются гетерогенной группой современных, широко используемых в клинической практике антиангинальных, антиишемических и антигипертензивных средств с различным действием на сердечную мышцу, синусовый узел, атриовентрикулярную проводимость, коронарное и периферическое сопротивление. Все АК объединяет общая способность ингибировать транспорт кальция внутрь клеток, хотя конкретный механизм фармакологического действия может отличаться.

Широкий спектр влияния АК на ССС в целом, а также воздействие на различные органы-мишени позволяют клиницистам выбирать из значительного арсенала средств этого класса наиболее подходящие, патогенетически рациональные препараты в каждом конкретном клиническом случае.

Особое внимание привлекает препарат III поколения амлодипин, обладающий оптимальным фармакокинетическим профилем: высокой биодоступностью и селективностью в отношении гладкомышечных клеток артериол, продолжительным периодом полувыведения (35–50 ч). Эти характеристики обеспечивают стабильно высокий уровень концентрации амлодипина в плазме при однократном приеме в течение суток. Благодаря этим уникальным фармакокинетическим свойствам амлодипин обеспечивает более ровный суточный профиль АД, стабильный антиангинальный эффект. Особенно это важно в ранние предутренние часы, когда наиболее высока вероятность развития таких грозных ССО: МИ и ИМ. Принципиально важным для пациентов с ИБС является и то, что в отличие от АК I-II поколения амлодипин не увеличивает ЧСС [70].

По результатам мета-анализа, в котором оценивалась безопасность применения различных АК, показано, что у пациентов, лечившихся амлодипином, общая сердечно-сосудистая смертность, частота развития острого ИМ и прогрессирования ИБС была ниже аналогичных показателей других АК, в частности, нифедипина GITS [71].

В настоящее время подтвержден нейтральный метаболический профиль АК, отсутствие негатив-

ного влияния на липидный и углеводный обмены, что способствует предупреждению кардио- и цереброваскулярных осложнений и снижению вероятности развития новых случаев СД у больных с ФРС ССЗ [42,72-75].

Все большую актуальность в лечении пациентов с АГ приобретает комбинированная АГТ [72,76], которая обеспечивает усиление антигипертензивного эффекта, взаимное потенцирующее защитное действие на органы-мишени, нейтрализацию побочных эффектов используемых средств, в конечном счете, обеспечивая повышение приверженности больного лечению.

В этой связи АК выглядят весьма привлекательно. Согласно последним Российским и Европейским рекомендациям, АК можно комбинировать практически со всеми основными группами лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения АГ: ИАПФ, БРА, Д, а дигидропиридиновые АК — с β -АБ [12,77].

Результаты недавно завершеного исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) впервые продемонстрировали преимущество комбинированной терапии с помощью ИАПФ (беназеприл) и АК (амлодипин) над комбинацией ИАПФ (беназеприл) и тД (Гхт) в снижении риска сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистой причины у пациентов с АГ высокого риска при сходном снижении АД [78].

Несмотря на высокую эффективность и безопасность, АК недостаточно широко используются российскими врачами. По данным аналитической компании Фармэксперт 2008 по “приобретению” в России, а соответственно, и по частоте использования в реальной практике, АК занимают лишь 4 позицию среди 5 основных классов АГП после ИАПФ, β -АБ и Д.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеются качественные генерические препараты амлодипина, что существенно повышает доступность лечения для большинства пациентов.

Недавно успешно завершено крупное российское исследование КАРДИНАЛ (КАРДиопин: эффект ИВНость и КАчество жизни при артериАльной гипертензии) по оценке эффективности и влияния на КЖ больных АГ генерического амлодипина Кардиопин® (ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия). Важность результатов этого исследования связана, с одной стороны с его масштабностью — это самое крупное российское исследование по оценке эффективности и безопасности амлодипина в лечении АГ с участием 2157 больных из 33 регионов страны. С другой стороны, значение исследования КАРДИНАЛ обусловлено тем обстоятельством, что оно выполнено на российской популяции с ее этническими особенностями, особенностями образа

жизни и характера лечения. Результаты исследования КАРДИНАЛ продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность и безопасность Кардилопина® у пациентов с мягкой и умеренной АГ [79]. В настоящее время установлена полная био- и терапевтическая эквивалентность Кардилопина® с оригинальным препаратом [80].

Согласно оценке последних рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению АГ ожидаемая продолжительность лечения больно-

го АГ среднего возраста составляет 20-30 лет. Вот почему для постоянной терапии важно использовать надежные проверенные АГП с доказанной эффективностью.

Данные современной литературы свидетельствуют, что АК — именно такой класс АГП: высокоэффективный, безопасный, обладающий выраженной органопротективной способностью, положительно влияющий на прогноз и КЖ больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

Литература

1. Fleckenstein A. Uterus relaxation by highly potent Ca plus, plus-antagonistic inhibitors of electro-mechanical coupling such as Isoptin (verapamil, iproveratril), compound D 600 and Segontin (prenylamine). Experiments on the isolated virgin rat uterus. *Klin Wochenschr* 1971; 49 (1): 32-41.
2. Андреев НА, Моисеев ВС. Антагонисты кальция в клинической медицине. Москва 1995; 162 с.
3. Berridge MJ. Calcium: a universal second messenger. *Triangle* 1985; 24(3/4): 79-90.
4. Ларионов НП. Кальмодулин. Томск 1984; 84 с.
5. Schramm M, Towart R. Modulation of calcium channel function by drugs. *Life Sci* 1985; 37: 1843-60.
6. Vaghy P, Williams J, Schwartz A, et al. Receptor pharmacology of calcium entry blocking agents. *Am J Cardiol* 1987; 59: 9A-17.
7. Ольбинская ЛИ. Антагонисты кальция в кардиологической практике. *Кардиология* 1990; 12: 100-3.
8. Toyoy-Oka T, Nayler W. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996; 5(4): 206-8.
9. Гороховская ГН, Петина ММ, Мартынов АИ. Роль амлодипина в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний и снижении ассоциируемой с ними смертности. *Cons Med* 2007; 2: 91-6.
10. Остроумова ОД, Гусева ТФ. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Справочник поликлиника* 2008; 3: 20-3.
11. Neaton JD, Grimm RHJr, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваск тер профил* 2008; 7(6), приложение 2: 32 с.
13. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN, et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
14. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA* 1977; 237: 879-81.
15. http://www.gxp.ru/download/material_kongress/13Ovchinnikova_rus.ppt.
16. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
17. Celis H, Yodfat Y, Thijs L, et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. *Fam Pract* 1996; 13: 138-43.
18. Kjeldsen SE, Julius S, Hender T, Hansson L. Stroke is More Common than Myocardial Infarction in Hypertension: Analysis based on 11 Major Randomized Intervention Trials. *Blood Pressure* 2001; 10: 190-2.
19. Жижина СА, Остроумова ОД, Поликарпов ВА и др. Возможности антагонистов кальция в первичной профилактике инсультов. *PMЖ* 2006; 14(10): 754-6.
20. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
21. Мордовин ВФ, Афанасьева НЛ, Колодина МВ. Исследование церебропротективной эффективности длительной гипотензивной терапии. *Сердце* 2004; 3(33): 164-6.
22. Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Лукьяненко П.И., Семке Г.В. Формы энцефалопатии у больных артериальной гипертензией по данным МРТ головного мозга. Сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции "Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии". Москва 2008; 28.
23. Lubsen J, Pool-Wilson PA, Pocock SJ, et al. Design and current status of ACTION: A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl 1): 20-32.
24. The Nordic Diltiazem Study (NORDIL). A prospective intervention trial of calcium antagonist therapy in hypertension. *Blood Press* 1993; 2(4): 312-21.
25. Leenen FHH, Nwachuku CE, Black HR, et al., for the ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension* 2006; 48: 374-84.
26. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
27. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. *JACC* 2002; 39: 315-22.
28. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 85S-93.
29. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
30. Neaton JD, Grimm RHJr, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
31. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Щельцына Н.В. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертензии с отдельными факторами коронарного риска. *Кардиология* 2005; 7: 27-33.
32. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
33. Steffensen R, Melchior T, Bech J, et al. Effects of amlodipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Cardiovasc Drug Ther* 1997; 11(5): 629-35.
34. Hall RJ. A multicentral study comparing the efficacy and tolerability of nisoldipine coat-core and amlodipine in patients with chronic stable angina. *Current Ther Res Clin Exp* 1998; 59(7): 483-97.
35. Фельдшера Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. *Кач клин практ* 2002; 2: 27-33.
36. Petkar S, Sethi KK, Sudha R, et al. Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris. *Indian Heart J* 1994; 46(2): 85-8.
37. Detry JM. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial — Methodology, safety and toleration. *Cardiology* 1994; 85(S.2): 24-30.

38. Lichtlen PR, Fisher LD. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(1): 135-9.
39. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-26.
40. Singh S. Long-term double-blind evaluation of amlodipine and nadolol in patients with stable exertional angina pectoris. The investigators of Study 152. *Clin Cardiol* 1993; 16(1): 54-8.
41. Rinaldi CA, Linka AZ, Masani ND, et al. Randomized, double-blind crossover study to investigate the effects of amlodipine and isosorbide mononitrate on the time course and severity of exercise-induced myocardial stunning. *Circulation* 1998; 98(8): 749-56.
42. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000; 102(13): 1503-10.
43. Sever PS, Dahlof B, Poulter NP, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT LLA) revisited: interaction of antihypertensive and lipid lowering therapy. *Circulation*. 2005; 112(17 Suppl): II-134. Abstract 730.
44. Rahn KH. The European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA): prevalence of baseline carotid and correlations with risk factors. *J Hypertens* 16(9): S31-3.
45. INSIGHT: International Nifedipine GITS Study: intervention as a goal in hypertension treatment. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden. Oral communication.
46. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1341-81.
47. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 6 (Приложение 4): 40 с.
48. Недогода СВ. Применение антагонистов кальция для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при операциях на сердце. РФК 2006; 3: 56-64.
49. Тепляков АТ, Гартанеева АА. Расстройство микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск 2001; 344 с.
50. Roysse AG, Michael E, Halkos JS, et al. Postoperative radial artery angiography for coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 294-304.
51. Merlo M, Terzi A, Tsepili M, et al. Reversal of radial artery "string sign" at 6 months follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 432-4.
52. Kerendi F, Michael E, Halkos JS, et al. Inhibition of myosin light chain kinase provides prolonged attenuation of radial artery vasospasm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1149-55.
53. Wijesundera DN, Beattie WS, Rao V, et al. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery. *JACC* 2003; 41: 1496-505.
54. Jorgensen B, Simonsen S, Endersen K, et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *JACC* 2000; 35: 592-9.
55. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
56. Packer M, O'Connor M, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14.
57. Чазова ИЕ. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких. *Cons med* 2006; 08(5): 14-9.
58. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-9.
59. Авдеев С. Системные эффекты у больных ХОБЛ. *Рус врач* 2006; 12: 3-8.
60. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. *Клин мед* 2005; 6: 72-7.
61. Кароли Н.А. Ребров А.П., Алхимов А.В. и др. ИБС как причина летальности больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тез. докл. 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва 2005; 136.
62. Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей в 4-х томах. Под ред. Чазова ИИ. Москва "Медицина" 1992; (3): 280.
63. Белоусов ЮБ, Моисеев ВС, Лепяхин ВК. Клиническая фармакология и фармакология и фармакотерапия. 2-е Издание. Москва "Universal" 1997; 531 с.
64. Коротков НИ, Ефимова ЕГ, Шутемова ЕА. Влияние престариума на состояние гемодинамики больных хроническим обструктивным бронхитом. Тезисы докладов Пятого Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва 1998; 103.
65. Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *РМЖ* 2003; 9: 535-8.
66. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Особенности лечения артериальной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях легких. *РМЖ* 2003; 19: 1048-51.
67. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, et al. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J* 1998; 12: 1181-5.
68. Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ, et al. Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* Vol 1995; 103: 1354-61.
69. Недогода С.В. Особенности антигипертензивной терапии при коморбидной патологии. *Сердце* 2008; 7(5): 261-6.
70. Zaliunas RZ, Brazdzionyte J, Zabiela V, et al. Effects of amlodipine and lacidipine on heart rate variability in hypertensive patients with stable angina pectoris and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol* 2005; 101: 347-53.
71. Kloner RA, Vetovec GW, Materson BJ, et al. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1998; 81(2): 163-9.
72. Pitt B. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000; 102(13): 1503-10.
73. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
74. Sever PS, Dahlof B, Poulter NP, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT LLA) revisited: interaction of antihypertensive and lipid lowering therapy. *Circulation* 2005; 112(17S): II-134. Abstract 730.
75. Lubsen J, Pool-Wilson PA, Pocock SJ, et al. Design and current status of ACTION: A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998; 19(1): 20-32.
76. Hansson L, Zanchetti A., Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
77. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105-87.
78. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
79. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российские клинические исследования: КАРДИНАЛ – КАРДИлопин: эффектИВность и качество жизни при артериальной гипертензии. *Кардиология* 2008; 10: 13-8.
80. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Деев А.В. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. *РКЖ* 2004; 4(48): 53-6.

Поступила 28/04-2008



К 80-летию со дня рождения академика Евгения Ивановича Чазова

10 июня 2009г исполняется 80 лет со дня рождения академика РАН и РАМН Евгения Ивановича Чазова, всемирно известного ученого-кардиолога, внесшего большой вклад в мировую кардиологию, основоположника развития в Советском Союзе и Российской Федерации кардиологической науки и кардиологической службы.

Высокая эрудиция, фундаментальные знания в области медицины, блестящие организаторские способности позволили Е.И.Чазову уже в возрасте 36 лет, что в то время было крайне редким, стать директором Института терапии АМН СССР, который по его инициативе в 1967г был реорганизован в Институт кардиологии.

Талант Е.И. Чазова ученого, врача и организатора особенно ярко проявился при создании им в 1976г Всесоюзного кардиологического научно-центра АМН СССР (сегодня Российский кардиологический научно-производственный комплекс), директором которого он является по настоящее время. Этот Центр быстро завоевал всемирное признание, в нем успешно проводятся исследования в области экспериментальной, клинической и профилактической кардиологии.

Под руководством Е.И. Чазова начинает активно развиваться кардиологическая служба Советского Союза: создаются Институты кардиологии в Киеве, Ленинграде, Тбилиси, Ереване, Баку, Фрунзе, Ташкенте, Саратове, Томске, Тюмени; кардиологические диспансеры во многих регионах; кардиологические отделения в больницах; диагностические центры. Одновременно идут становление и развитие кардиологической науки: изучение метаболизма миокарда в норме и патологии, креатинфосфатного пути транспорта энергии в миокарде, разработка методов лечения и организации помощи больным инфарктом миокарда, эпидемиологические исследования в различных регионах страны, разработка программ профилактики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

Золотыми буквами в истории всемирной кардиологии будут записаны исследования Е.И. Чазова по тромболитической терапии инфаркта миокарда.

В 1974г он с сотрудниками впервые в мире использовал внутрикoronарный тромболитизис у больного инфарктом миокарда, метод, который сегодня широко применяется кардиологами во всех странах мира.

Научные исследования Е.И. Чазова получили признание в стране и за рубежом: он трижды лауреат Государственной премии СССР и Ленинской премии, награжден золотой медалью имени Альберта Швейцера, премией Фонда Леона Бернара.

Событием международного масштаба и признанием заслуг отечественной кардиологии стало проведение по инициативе Е.И. Чазова в Москве IX Всемирного конгресса кардиологов (1982г) и 1-ой Международной конференции по профилактической кардиологии (1985г). В подготовке и работе этих двух знаковых мероприятий Е.И. Чазов принимал самое непосредственное участие, был президентом обоих форумов.

Организаторские способности Е.И. Чазова были востребованы на государственном уровне: с 1987 по 1990 гг. был Министром здравоохранения СССР. За заслуги в области здравоохранения и медицинской науки Е.И. Чазову присвоено высокое звание Героя Социалистического труда.

Научная деятельность Е.И. Чазова высоко оценена на родине и за рубежом. В 1965г ему присвоено звание профессора. Он избран в 1967г членом-корреспондентом, в 1971г академиком АМН СССР и в 1979г академиком АН СССР. Он имеет звание заслуженного деятеля науки России, Узбекистана, Киргизии. Е.И. Чазов — почетный член Болгарской академии наук, Венгерской академии наук, Колумбийской академии медицинских наук, Мексиканской национальной академии медицины, Сербской академии наук и искусств, Польской академии медицины. Е.И. Чазов — почетный доктор Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Иенского университета (ФРГ), Карлова университета (Чехия), университета Куинс (Канада), Краковского университета (Польша), Медицинского факультета Белградского университета (Сербия), а также почетным членом Американской ассоциа-

ции сердца, Шведского научного медицинского общества, Международной коллегии по высшей нервной деятельности (США), Научного совета Фонда психосоматической и социальной медицины (Швейцария).

Е.И. Чазов всегда уделял и продолжает уделять много внимания подготовке высококвалифицированных кадров. Под его руководством защищены 30 докторских и 57 кандидатских диссертаций.

Евгений Иванович — автор более 500 научных трудов, в т.ч. 15 монографий; 6 из них переведены на иностранные языки и изданы в США, ФРГ, Польше, Югославии.

Международная организационная, научная и общественная деятельность Е.И. Чазова хорошо известна. Научному сотрудничеству советских (теперь уже российских) и американских кардиологов и кардиохирургов больше 30 лет. По-прежнему поддерживаются научные связи российских кардиологов с ведущими специалистами Западной Европы. РКНПК под руководством академика Е.И. Чазова является координатором проведения в России крупных, международных, многоцентровых исследований.

В сложный период “холодной войны” Евгений Иванович не только четко определил свою позицию, но и активно поддержал международное движение “Врачи мира за предотвращение ядерной войны”, став вместе с американским врачом Б. Лауном сопредседателем этого движения, которому в 1985г была присуждена Нобелевская премия мира.

В настоящее время Е.И. Чазов в рамках реализации Национального проекта “Здоровье” и Постановления Правительства РФ от 29.12.2007г, как главный кардиолог Минздравсоцразвития России непосредственно руководит инициированной им программой создания в целом ряде регионов страны современной системы лечения инфаркта миокарда. Являясь инициатором и руководителем субпрограммы “Артериальная гипертензия” Федеральной целевой программы “Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями”, он объединяет усилия амбулаторно-поликлинических и стационарных звеньев практического здравоохранения с потенциалом медицинских научно-исследовательских институтов и учреждений в решении задачи по снижению сердечно-сосудистой смертности. По предложению и под руководством Е.И. Чазова в течение последних нескольких лет разработан и внедрен в практику комплекс новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также отработаны новые высокоэффективные и экономичные стационар-замещающие технологии.

Правление Всероссийского научного общества кардиологов, коллектив Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины и редакционная коллегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” сердечно поздравляют с юбилеем и искренне желают Евгению Ивановичу крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями на благо всего человечества.