

Департамент здравоохранения города Москвы
Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

В сотрудничестве и при поддержке



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.roscardio.ru

№ 4, 2013

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Кардосал®

Олмесартана медоксомил

**Уверенная
стабилизация АД
и надежная защита
сосудов¹⁻³**



¹Fliser D. et al. Circulation 2004, 110, 1103-7

²Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008;2: 165-172

³Stumpe O. et al., Ther Asv Cardiovasc Dis 2007; 1; 97-106



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH

ООО «Берлин-Хеми / А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Полная информация содержится в инструкции по применению.

Департамент здравоохранения
города Москвы

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

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

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

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

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

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

Информация о подписке: www.rosccardio.ru

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

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

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

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

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

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

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

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 12 4'2013 / Vol.12 4'2013

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р. Г. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Шальнова С. А. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. Б. (Тбилиси, Грузия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Вихирева О. В. (Москва)

РЕДАКТОР

Киселева Н. В. (Москва)

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В. (Москва)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В. (Москва)

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА

Андреева В. Ю. (Москва)

Адрес Редакции:

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

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

e-mail: oganol@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Содержание

Передовая статья

Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.
Алкоголь и риск развития неинфекционных заболеваний: стратегии контроля в Российской Федерации

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Шевелев В. И., Канорский С. Г.
Сравнение влияния четырех способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у больных пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий

Коронарная болезнь сердца

Озерова И. Н., Перова Н. В., Метельская В. А., Чернушевич О. И., Гаврилова Н. Е.
Субфракционный спектр липопротеинов низких плотностей при разной степени стенозов коронарных артерий

Мацкеплишвили С. Т., Прохорчук Е. Б., Арутюнова Я. Э., Кокшенева И. В., Шахназарян Л. С., Сандухадзе Б. Р., Скрябин К. Г., Мелерзанов А. В., Бузиашвили Ю. И.

Роль генетических факторов в развитии резистентности к клопидогрелу у больных, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства

Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда

Панина А. В., Пучиньян Н. Ф., Довгалецкий Я. П., Фурман Н. В., Долотовская П. В., Малинова Л. И.
Риск развития повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом и высоким уровнем Д-димера в плазме крови

Айрапетян Г. Г., Адамян К. Г.
Особенности поражения коронарных артерий при инфаркте миокарда правого желудочка

Метаболический синдром и сахарный диабет

Шальнова С. А., Смирнов Д. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Капустина А. В., Киселева Н. В., Школьников М. А.
Выявление сахарного диабета в популяции пожилого населения крупного российского города

Мозговой инсульт

Бубнова М. Г., Семенова Е. Г., Аронов Д. М., Батышева Т. Т.
Антиатерогенная и плейотропная активность разных доз аторвастатина у больных, перенесших ишемический мозговой инсульт

Эпидемиология и профилактика

Шальнова С. А., Калинина А. М., Деев А. Д., Пустеленин А. В.
Российская экспертная система ОРИСКОН – Оценка РИСКА Основных Неинфекционных заболеваний

Contents

Editorial

Maslennikova G. Ya., Oganov R. G.
Alcohol and the risk of non-communicable disease: control strategies in the Russian Federation

Original articles

Arterial hypertension

Shevelev V. I., Kanorskiy S. G.
Comparison of the effects of four antihypertensive therapy variants on arterial wall elasticity in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation

Coronary heart disease

Ozerova I. N., Perova N. V., Metelskaya V. A., Chernushevich O. I., Gavrilova N. E.
Low-density lipoprotein subfractions and varying degree of coronary stenosis

Matskeplishvili S. T., Prokhorchuk E. B., Arutyunova Ya. E., Koksheneva I. V., Shakhnazaryan L. S., Sandukhadze B. R., Skryabin K. G., Melerzanov A. V., Buziashvili Yu. I.

Role of genetic factors in the development of clopidogrel resistance among patients referred for percutaneous coronary interventions

Acute coronary syndrome and myocardial infarction

Panina A. V., Puchinyan N. F., Dovgalevskiy Ya. P., Furman N. V., Dolotovskaya P. V., Malinova L. I.
Risk of recurrent thrombotic events in patients with acute coronary syndrome and high plasma levels of D-dimer

Ayrapetyan G. G., Adamyan K. G.
Coronary artery pathology in right ventricular myocardial infarction

Metabolic syndrome and diabetes mellitus

Shalnova S. A., Smirnov D. A., Deev A. D., Balanova Yu. A., Konstantinov V. V., Kapustina A. V., Kiseleva N. V., Shkolnikova M. A.
Detection of diabetes mellitus in the older population of a large Russian city

Stroke

Bubnova M. G., Semenova E. G., Aronov D. M., Batysheva T. T.
Antiatherogenic and pleiotropic activity of various doses of atorvastatin in patients with ischemic stroke

Epidemiology and Prevention

Shalnova S. A., Kalinina A. M., Deev A. D., Pustelenin A. V.
Russian expert system ORISKON – assessment of the major non-communicable disease risk

Смирнова М. Д., Агеев Ф. Т., Свирида О. Н., Ратова Л. Г., Коновалова Г. Г., Тихазе А. К., Ланкин В. З.

Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Клинические исследования

Гаврилова Н. Е., Оганов Р. Г.

Использование комбинированной терапии на основе диуретиков у пациентов с артериальной гипертензией. Результаты российского исследования ТРАСТ

Бойцов С. А., Хомицкая Ю. В. от имени группы исследователей CEPHEUS

Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (CEPHEUS)

Мнение по проблеме

Консенсус Совета Экспертов

Роль комбинированной гиполипидемической терапии (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг) в коррекции нарушений липидного обмена у больных с хронической болезнью почек

Таратухин Е. О.

Возможности кардиолога в борьбе с инсультом: комплексная терапия артериальной гипертензии (место антагонистов кальция)

Фомин В. В.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II и нефропротекция: позиции олмесартана

Обзоры

Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.

Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения

Бойцов С. А., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Кругликова А. С., Ткачева О. Н.

Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов

Реплика

Сумароков А. Б.

Может ли клопидогрел в полной мере заменить варфарин и дабигатран при фибрилляции предсердий?

Юбилей

Глазунов Игорь Сергеевич

Информация

III международный форум кардиологов и терапевтов 18–20 марта 2014г, г. Москва

III научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа 29–30 октября 2013г, г. Владикавказ

56

Smirnova M. D., Ageev F. T., Svirida O. N., Ratova L. G., Konovalova G. G., Tikhadze A. K., Lankin V. Z.

Health effects of hot summer weather in patients with intermediate and high cardiovascular risk

Clinical studies

62

Gavrilova N. E., Oganov R. G.

Diuretic-based combination therapy in patients with arterial hypertension: results of the Russian TRUST study

67

Boytsov S. A., Khomitskaya Yu. V. on behalf of the CEPHEUS study group

Centralised Survey on the Undertreatment of the Hypercholesterolemia in Russia (CEPHEUS)

Opinion on a problem

75

Expert Consensus

Role of combination lipid-lowering therapy (simvastatin/ezetimibe 20/10 mg) in the correction of lipid metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease

79

Taratukhin E. O.

Stroke prevention opportunities for cardiologists: complex management of arterial hypertension (role of calcium antagonists)

82

Fomin V. V.

Angiotensin II receptor antagonists and nephroprotection: place of olmesartan

Reviews

86

Akasheva D. U., Plokhova E. V., Strazhesko I. D., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N.

Heart and age (Part II): clinical manifestations of ageing

91

Boytsov S. A., Strazhesko I. D., Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Kruglikova A. S., Tkacheva O. N.

Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes

Comments

98

Sumarokov A. B.

Can clopidogrel fully substitute warfarin and dabigatran in atrial fibrillation?

Jubilee

100

Igor S. Glazunov

Information

101

Third International Forum of Cardiologists and Internal Medicine Specialists
March 18–20th 2014, Moscow

103

Third Research and Educational Conference of Caucasian Cardiologists and Internal Medicine Specialists
October 29–30th 2013, Vladikavkaz

Алкоголь и риск развития неинфекционных заболеваний: стратегии контроля в Российской Федерации

Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.

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

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

Поступила 08/07-2013

Принята к публикации 09/07-2013

Alcohol and the risk of non-communicable disease: control strategies in the Russian Federation

Maslennikova G. Ya., Oganov R. G.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

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

Введение

Глобальной проблемой здравоохранения всех стран с высокими и большинства стран со средними и низкими уровнями доходов являются неинфекционные заболевания (НИЗ), вклад которых в общую смертность (ОС) населения мира составляет 63% [1]. Более 50% всех смертей при НИЗ обусловлены болезнями системы кровообращения (БСК). По прогнозам экспертов, в мире бремя заболеваемости НИЗ в будущем будет расти, и удвоится к 2060г [2]. В ответ на такую эпидемию НИЗ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала два концептуальных и стратегических документа: “Всесторонний глобальный мониторинг, включающий индикаторы и набор произвольных всемирных (общих) задач по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний” и “Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на период 2013–2020гг” [3, 4]. Согласно этим документам, для того, чтобы предотвратить и уменьшить бремя заболеваемости и смертности от НИЗ, среди глобальных целей для всех стран-членов ВОЗ были определены такие, как: “повысить приоритетность профилактики и борьбы с НИЗ в глобальной, региональной и национальной повестках дня”, “снизить влияние модифицируемых факторов риска (ФР) НИЗ”. Для уменьшения влияния модифицируемых ФР НИЗ, рекомендовано не менее чем на 10% снижение употребления

алкоголя в опасных для здоровья количествах [4]. В Государственной программе Российской Федерации (РФ) “Развитие здравоохранения на период до 2020г” среди целевых индикаторов, есть такие как: “снижение смертности от основных НИЗ, в первую очередь БСК, злокачественных новообразований (ЗН), и дорожно-транспортных происшествий”, а также “снижение потребления алкогольной продукции (в перерасчете на абсолютный алкоголь) до 10 л на душу населения в год” [5]. Причиной включения снижения потребления алкоголя в опасных для здоровья количествах в число приоритетных целевых индикаторов развития отечественного здравоохранения является многостороннее влияние такого потребления алкоголя на здоровье человека, которое вносит существенный вклад в социально-экономические потери общества.

Потребление алкоголя и риск негативных медицинских и социально-экономических последствий

Доказано, что потребление алкоголя в опасных для здоровья количествах является причиной >60 болезней и травм, приводящих к значимым потерям трудоспособности, преждевременной смерти, другим социально-экономическим негативным последствиям [6]. Среди таких болезней и состояний, связанных с потреблением алкоголя, наибольший вклад в потери трудоспособности и преждевре-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +7 (495) 624 55 09

e-mail: gmaslennikova@gnicpm.ru

[Масленникова Г. Я.* – к.м.н., в.н.с. отдела профилактики коморбидных состояний, Оганов Р. Г. – д.м.н., профессор, академик РАМН, главный научный сотрудник, руководитель отдела].

менную смертность вносят болезни поджелудочной железы: острый и хронический панкреатит; печени: алкогольный гепатит и цирроз печени; желудочно-кишечного тракта: гастриты, рефлюксная болезнь, варикозное расширение вен пищевода; БСК: кардиомиопатии, гипертоническая болезнь, мозговой инсульт, ишемическая болезнь сердца; злокачественные новообразования печени, пищевода, гортани, поджелудочной железы, молочной железы; нарушения репродуктивной функции: сексуальные дисфункции, ранняя менопауза, нарушения развития плода и выкидыши; неврологические: алкогольный абстинентный синдром, судороги и психические расстройства: изменения настроения, депрессия и тревога. По данным ВОЗ из всех смертей в мире, связанных с потреблением алкоголя, 41,6% приходится на травмы и повреждения, 21,6% – злокачественные новообразования, 16,6% – цирроз печени, 14% – болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) и диабет (СД), 6% – неврологические и психические расстройства, 0,1% – недоношенность и низкий вес ребенка при рождении [7]. Потребление алкоголя в опасных количествах является причиной семейных (конфликты, насилие, жестокое обращение с детьми), социальных (безработица) и правовых (насилие, убийства, дорожно-транспортные происшествия) проблем [8].

В РФ количество смертей, связанных с алкоголем, составляет от 10% до 14% всех смертей (20% у мужчин, 6% у женщин), и этот показатель самый высокий в мире [7]. Особенностью России является и то, что показатели смертности от причин, связанных с потреблением алкоголя, наибольшие в трудоспособном возрасте (20–60 лет), и их выраженные колебания наблюдаются в периоды политических и социально-экономических преобразований [9].

По данным ФГБУ ННЦ наркологии Минздрава России (доклад директора ФГБУ ННЦ наркологии, д. м.н., профессора Кошкиной Е. А., г. Светлогорск, 4 июля 2013г), число больных с патологией, обусловленной потреблением алкоголя, зарегистрированных в амбулаторных наркологических учреждениях в 2012г, составило 2515353 человек, что составляет 2% от всего населения в возрасте ≥ 14 лет, из них – 1992836 с алкогольной зависимостью, 435617 человек с диагнозом “Употребление алкоголя с вредными последствиями” и 86900 человек – с алкогольными психозами. При этом 90% всех больных с алкогольной зависимостью приходится на возраст 20–59 лет. По данным экспертов ВОЗ, в России соматическими заболеваниями, связанными с потреблением алкоголя, могут страдать 12736722 человек в возрасте 15–65 лет (10695906 мужчин и 2040816 женщин), при пересчете на 100 тыс. населения этого возраста, среди мужчин этот показатель равен 19,134, среди женщин – 3,111 [7].

Показатели соматической заболеваемости, связанной с потреблением алкоголя, в России среди мужчин и женщин выше, чем такие показатели в Германии (мужчины – 6,646, женщины – 1,817) и Франции (мужчины – 6,931, женщины – 1,839) в 2,8 и 1,7 раза, соответственно.

С потреблением алкоголя связано 15,5% всех потерь здоровых лет жизни населения России, что в 2–3 раза выше таких потерь в экономически развитых странах Европейского региона, Японии и США [10].

Допустимые и опасные дозы потребления алкоголя

Для оценки потребления количества алкоголя используют алкогольную единицу (АЕ), средняя величина которой составляет 10 г или 12,7 мл чистого спирта (этанола) [11]. В пересчете на алкогольные напитки разной крепости, 1 АЕ может быть представлена как 30 мл крепких ($\geq 40\%$ алкоголя) напитков: водка, виски, коньяк и др.; 100 мл вина (13% алкоголя) или 250 мл пива (5% алкоголя). Результаты анализа проспективных исследований, проведенных за рубежом и в России [12–18], показали, что относительный риск (ОР) ОС, БСК, ЗН, цирроза печени, хронического панкреатита, травм и несчастных случаев становится $>1,0$ при ежедневном потреблении алкоголя взрослыми мужчинами ≥ 2 АЕ и женщинами ≥ 1 АЕ по сравнению с теми, кто не употребляет алкоголь [11]. Авторы работы предложили разделить дозы ежедневного приема алкоголя на низкие (низкий риск), которые не приводят к риску смерти (величина ОР $<1,0$), средние (умеренный риск), при которых величина ОР смерти составляет 1,0–1,5, и большие (высокий риск), при которых величина ОР смерти $\geq 1,5$. При этом было рекомендовано считать, что низкие дозы ежедневного потребления алкоголя лежат у мужчин в пределах <2 АЕ, у женщин <1 АЕ, средние дозы ежедневного потребления алкоголя находятся в интервале 1–2 АЕ для женщин и 2–4 АЕ для мужчин, и такие дозы сопряжены с умеренным риском смерти, а большие дозы ежедневного потребления алкоголя (binge drinking) могут быть представлены как ≥ 2 АЕ для женщин и ≥ 4 АЕ для мужчин, и такие дозы сопряжены с высоким риском смерти. Риском для здоровья может быть и потребление алкоголя в больших количествах за один прием (occasion binge drinking): для женщин ≥ 3 АЕ, а для мужчин ≥ 5 АЕ с частотой 3–6 раз в год, даже когда средние суточные дозы не превышают допустимые количества [19]. Постоянное ежедневное или разовое употребление опасных для здоровья количеств алкоголя приводит к хронической или острой интоксикации, обусловленной токсическим воздействием алкоголя на структуру и функцию центральной нервной системы (ЦНС). Такое состояние человека как клинический синдром представлено в МКБ-10, класса V психиче-

Таблица 1

Потребление алкоголя на душу населения в год в разных странах Европы, США, Канаде и Австралии (возраст ≥ 15 лет). WHO. Global Status Report on Alcohol and Health. 2011

Страна	Учетное потребление	Неучтенное потребление	Общее потребление
Ирландия	13,39	1,00	14,41
Франция	13,30	0,36	13,66
Австрия	12,60	0,64	13,24
Португалия	12,45	2,10	14,55
Германия	11,81	1,00	12,81
Англия	11,67	1,70	13,37
Дания	11,37	2,00	13,37
Россия	11,03	4,73	15,76
Швейцария	10,56	0,50	11,06
Испания	10,22	1,40	11,62
Австралия	9,89	0,13	10,02
Бельгия	9,77	1,00	10,77
Финляндия	9,72	2,80	12,52
Нидерланды	9,55	0,50	10,05
Греция	8,95	1,80	10,75
США	8,44	1,00	9,44
Италия	8,33	2,35	10,68
Канада	7,77	2,00	9,77
Швеция	6,70	3,60	10,30

ских расстройств и расстройств поведения, подкласса F10 психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя [20].

Особенности потребления алкоголя в РФ

Согласно последним данным “Глобальный доклад ВОЗ о положении в области алкоголя и здоровья”, общее потребление алкоголя в год на душу населения в возрасте ≥ 15 лет в России составляет 15,7 л чистого этанола (11 л учетного алкоголя и 4,7 л неучтенного), и это самый высокий показатель среди экономически развитых стран Европы, США, Канады и Австралии (таблица 1) [6]. Однако если сравнивать показатели по потреблению учетного алкоголя (литров в год на душу населения ≥ 15 лет), то в Ирландии этот показатель выше, чем в России – 13,4. По уровню неучтенного алкоголя – 4,7 л в год на душу населения ≥ 15 лет Россия лидирует среди перечисленных ранее стран. Из всех представленных стран, среди алкогольных напитков, употребляемых в год на душу населения ≥ 15 лет, больше всех употребляют: крепкие напитки в России (7 л), вино во Франции (8 л) и пиво в Ирландии (7 л) (таблица 2). В России 63% населения предпочитают крепкие напитки, 33% – пиво и 1% – вино, во Франции 62% населения предпочитают вино, 20% – крепкие напитки и 17% – пиво, в Ирландии 53% предпочитают пиво, 20% – крепкие напитки и 27% – вино [21]. По данным интернет-опроса (исследование компании SOCIS “Исследование потенциальных потребителей SELINCRO (NALMEFENE) в 2012г, в котором приняли участие

5 тыс. человек в возрасте 25–65 лет, 60% мужчин, проживающих в Москве, Санкт-Петербурге, Ростове-на-Дону, Волгограде, Краснодаре, Тольятти, Самаре, Екатеринбурге, Новосибирске, 32,9% населения этой возрастной группы употребляют ≥ 6 АЕ во время одного мероприятия (события) ежемесячно и чаще, 10,3% населения не могут остановиться (прекратить) пить алкоголь после того, как начали, и столько же человек нуждаются в алкоголе утром (после мероприятия) [24]. По данным этого же опроса, во время одного события 38,7% участников опроса употребляют ≥ 5 АЕ, 48,3% 1–4 АЕ, 13% – не употребляют алкоголь.

Стратегии профилактики и снижения опасного потребления алкоголя

Стратегии профилактики и снижения опасного потребления алкоголя должны быть направлены на развитие и совершенствование законодательной и нормативно-правовой, информационно-просветительской баз, лечебно-реабилитационных мероприятий. Уже известно, что только просвещение населения малоэффективно, нужны многосторонние законодательные, нормативно-правовые акты и механизмы их исполнения, ранние диагностические и эффективные лечебно-реабилитационные вмешательства.

Основные мероприятия в сфере законодательства и нормативно-правового регулирования должны включать:

- запрет продажи алкогольных напитков несовершеннолетним (лицам < 21 года);

Таблица 2

Потребление пива, вина и крепких алкогольных напитков на душу населения в год в разных странах Европы, США, Канаде и Австралии (возраст ≥ 15 лет). WHO. Global Status Report on Alcohol and Health. 2011

Страна	Пиво	Вино	Крепкие спиртные напитки	Другое
Россия	3,65	0,10	6,88	0,34
Португалия	3,75	6,65	1,27	0,51
Ирландия	7,04	2,75	2,51	1,09
Франция	2,31	8,14	2,62	0,17
Англия	4,93	3,53	2,41	0,67
Дания	5,06	4,43	1,78	0,00
Нидерланды	4,72	3,26	1,56	0,00
Австрия	6,70	4,10	1,60	0,40
Германия	6,22	3,15	2,30	0,00
Финляндия	4,59	2,24	2,82	0,31
Испания	4,52	3,59	1,31	0,61
Швейцария	3,10	5,10	1,80	0,10
Бельгия	5,49	3,55	0,62	0,03
Греция	2,20	4,51	2,38	0,13
Италия	1,73	6,38	0,42	0,00
Швеция	2,60	2,90	1,10	0,00
Австралия	4,56	3,12	1,16	1,02
Канада	4,10	1,50	2,10	0,00
США	4,47	1,36	2,65	0,00

- эффективную ценовую и налоговую политику;
- ограничение времени и мест продажи;
- регулирование объема и маркировки (предупредительные надписи, графическое изображение) упаковки (тары);
- соблюдения правил безопасности вождения, включающие запрет вождения в нетрезвом виде;
- осуществление контроля за производством и распространением контрабандной и контрафактной алкогольной продукции;
- продвижение социальной рекламы в средствах массовой информации (СМИ), основным содержанием которой может быть информирование населения о пагубном влиянии алкоголя на здоровье и мерах профилактики.

В настоящее время обсуждается целесообразность внесения предупредительных надписей при маркировке тары алкогольной продукции, например:

- содержание АЕ, например: 0,5 л водки (40% спирта) – 16 АЕ (160 г спирта), 0,75 л вина (13% спирта) – 8 АЕ (77 г спирта), 0,5 л пива (5% спирта) – 2 АЕ, при этом указывать, что допустимыми суточными дозами алкоголя для взрослых здоровых людей являются < 2 АЕ для мужчин и < 1 АЕ для женщин;

- запрет потребления алкоголя лицами, не достигшими 18 лет;
- запрет потребления алкоголя беременными и планирующими беременность;

- запрет потребления алкоголя непосредственно до и во время вождения транспортного средства;
- запрет потребления алкоголя во время исполнения профессиональных обязанностей;
- запрет потребления алкоголя во время занятий спортом, культурных и массовых, в т. ч. спортивных мероприятий.

Осуществлять контроль за потреблением алкоголя и информировать население о пагубном влиянии его на здоровье должны заниматься, в первую очередь специалисты учреждений здравоохранения (первичной медико-санитарной, специализированной, профильной, и реабилитационной помощи), образования и производства. Ранняя диагностика опасного для здоровья потребления алкоголя, соответствующие беседы и мотивации по снижению потребления алкоголя должны проводиться во всех учреждениях здравоохранения. В учреждениях оказания первичной медико-санитарной и специализированной помощи особое внимание должно уделяться больным с соматической патологией и употребляющим алкоголь в опасных для здоровья количествах. Рекомендации по снижению потребления алкоголя (количеств, кратности) должны быть необходимой частью лечения больных с соматической патологией. Для такого участия врачей первичной медико-санитарной помощи необходимо совершенствование их знаний на до- и последипломном уровнях, и включение в соответствующие образовательные программы методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных с алкогольной зависимостью. Просвещение таких

больных и обучение их методам самоконтроля будут способствовать снижению потребления алкоголя. Было показано, что после проведения соответствующих бесед врачами, количество приемов алкоголя в течение недели у пациентов, обратившихся за помощью, снизилось с 13% до 34%, и такая ситуация сохранялась в течение 24 мес. [22]. Назначение лицам с алкогольной зависимостью препарата Селинкро (налмефена) – нового модулятора опиатной системы (антагониста опиатных рецепторов и частичного агониста каппа (κ) рецепторов), приводит к снижению, как общего потребления алкоголя, так и числа дней опасного потребления алкоголя и улучшению функции печени [23]. Большую роль в просвещении населения может иметь информирование населения в СМИ о пагубном влиянии алкоголя на здоровье и мерах профилактики, а именно: постоянная социальная реклама, показанная в прайм-тайме для целевых групп населения (женщин, молодежи, работающего населения).

Больным с только алкогольной зависимостью или в сочетании с другими заболеваниями необходимы длительная, эффективная, специализированная помощь и социальная реабилитация. Постоянный мониторинг потребления алкоголя такими больными в специализированных медицинских учреждениях и своевременное лечение сопутствующей патологии позволят снизить обусловленную алкоголем смертность.

В связи с тем, что потребление алкоголя в опасных для здоровья количествах наиболее распространено в трудоспособном возрасте, особую роль играет ответственность работодателей в профилактике и снижении опасного потребления алкоголя среди работающего населения. Для этого работодатели могут (должны):

- создавать условия и проводить мониторинг количественной и качественной характеристик потребляемого алкоголя работающим населением: опросы при приеме на работу, плановые медицинские осмотры, диспансеризация;
- издавать административные и нормативно-правовые акты (предписания) о недопустимости осуществления производственных обязанностей в нетрезвом виде, использовать эффективные (материальные и административные) санкции за их неисполнение;
- издавать административные и нормативно-правовые акты (предписания) о недопустимости продажи и распития алкогольных напитков на рабочих местах, территории производственных учреждений и в непосредственной (прилегающих территориях) близости (шаговая доступность), осуществлять сотрудничество с местными органами законодательной, исполнительной власти;

- издавать административные и нормативно-правовые акты (предписания, указы) на поощрение работающих, ведущих здоровый образ жизни и имеющих минимальные пропуски на работе в связи с заболеваниями и состояниями, обусловленными потреблением алкоголя;
- проводить мероприятия по просвещению работающего населения о влиянии потребления алкоголя на здоровье, рисках развития заболеваний и преждевременной смерти, правовых и социально-экономических последствиях (лекции специалистов, ученых, медицинских работников) через местные СМИ, брошюры, видеоролики;
- организовывать производственные, массовые, безалкогольные, развлекательные мероприятия и отдых в санаториях, производственных местах досуга и отдыха;
- выделять адекватное количество финансовых ресурсов на осуществление мероприятий по профилактике и снижению употребления алкоголя среди работающих.

Выделение адекватных финансовых ресурсов для осуществления мероприятий по профилактике и снижению употребления алкоголя среди работающих помогут:

- повысить трудоспособность и творческий потенциал;
- совершенствовать производство;
- продлить здоровые годы жизни работающих;
- сохранить и увеличить численность трудоспособного населения;
- увеличить внутренний валовой продукт и, тем самым, будет способствовать увеличению благосостояния всего населения.

Заключение

Количество потребления алкоголя на душу взрослого населения в год в России самое высокое по сравнению с экономически развитыми странами Европы, США, Австралии, Канады. Среди алкогольных напитков, 63% населения страны предпочитает крепкие напитки. Примерно 40% населения трудоспособного возраста, 25–65 лет, потребляют алкоголь в опасных для здоровья количествах. Одной из приоритетных задач Государственной программы РФ “Развитие здравоохранения на период до 2020г” является “обеспечение приоритета профилактики в сфере охраны здоровья и развития первичной медико-санитарной помощи; повышение эффективности оказания специализированной, включая высокотехнологичную, медицинской помощи, скорой, в т. ч. скорой специализированной, медицинской помощи...” [5]. В осуществлении такой приоритетной задачи может способствовать постановле-

ние Правительства РФ (№ 1237 (Д) от 31 декабря 2010г), в котором утверждаются “Правила предоставления субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов РФ на софинансирование расходных обязательств субъектов РФ, связанных с реализацией мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни у населения РФ, включая сокращение потребления

алкоголя и табака”. Систематический обзор исследований, посвященных оценке влияния здорового образа жизни на ОС и смертность от коронарной болезни сердца (КБС) показал, что снижение ежедневного потребления алкоголя женщинами до 2 АЕ, а мужчинами до 3 АЕ, может привести к снижению ОС в популяции на 15%, а смертность больных КБС на 20% [24].

Литература

1. WHO. Cause-specific mortality: regional estimates for 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/indexs.htm.
2. Hughes BB, Kuhn R, Peterson CM, et al. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model. Bull World Health Organ 2011; 89: 478-86. Doi:10.2471/BLT.10.083766.
3. Draft comprehensive global monitoring framework and targets for the prevention and control of noncommunicable diseases (provisional agenda item 13.1, 15th March, 2013. A66/8. WHO, Geneva).
4. Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020 (provisional agenda item 13.2, 6th May, 2013, A66/9. WHO, Geneva).
5. State Programme of The Russian Federation “Public Health Development up to 2020”. Russian (Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения до 2020»).
6. WHO. Global Status Report on Alcohol and Health. 2011.
7. Global status report: alcohol policy. World Health Organization (2004a). Department of Mental Health and Substance Abuse. Geneva, Switzerland.
8. Anderson P, Baumberg B. Institute of Alcohol Studies, UK (June 2006) Alcohol in Europe. A public health perspective. A report for the European Commission. ISBN: 92-79-02241-5. © European Communities, 2006. Printed by the services of the European Commission (OIL), Luxembourg.
9. Oganov RG, Maslennikova GYA, Shalnova SA, Deev AD. The significance of cardiovascular and other non-communicable diseases for public health of Russia. Disease prevention and health promotion 2002; 2:3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002; 2:3-7).
10. Global Programme on Evidence for Health Policy; WHO, World Health Report, 2002.
11. Oganov RG, Maslennikova GYA, Lepexhin VA. Alcohol unit and consumption doses: medical and socioeconomic aspects. Profilac Medicine 2010; 5: 17-22. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Лепехин В.А. Алкогольная единица и дозы потребления алкоголя: медицинские и социально-экономические аспекты. Профилактическая медицина 2010; 5: 17-22).
12. Holfman CD, English DR, Milne E, Winter MG. Dialogues in Cardiovascular Medicine: modified from reference Meta-analysis of alcohol and all cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. Med J 1996; 164:141-5.
13. Boffetta P, Garfinker L. Alcohol drinking and prospective mortality among men enrolled in the American Cancer Society Study. J Am Epidemiol 1990; 1(5): 342-8.
14. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, et al. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction 2000; 95(10): 1505-23.
15. Corrao G, Bagnardi V, Zamboni A, Vecchia CL. A meta-analysis of alcohol consumption and risk of 15 diseases. Prevent Med 2004; 38 (5): 613-9.
16. Konstantinov VV, Shalnova SA, Kireev SV, et al. Mortality relative risk in women depending on smoking, alcohol consumption and education status. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 6(3): 100-5. Russian (Константинов В.В., Шальнова С.А., Киреев С.В. и др. Относительный риск смертности среди женского населения в связи со статусом курения, употребления алкоголя и уровня образования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(3): 100-5).
17. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. Am J Epidemiol 2002; 155: 6: 496-506.
18. Donaldson IM. Bon sante: is wine good for your health? Int Med J 2004; 34: 221-3.
19. Tenth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health. Rockville, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) 2000; 240.
20. International Classification of the Disease. ICD-10. V.1 (part 1). World Health Organization. Geneva 1992; 698.
21. World Health Organization (2005). Resolution WHA58.26. Public-health problems caused by harmful use of alcohol. In: Fifty-eighth World Health Assembly, Geneva, 25 May 2005. Geneva. Switzerland.
22. Whitlock EP, Polen MR, Green CA, et al. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine 2004; 140(7):557-68.
23. Karl Mann, Anna Bladstr m, Lars Torup, Antoni Gual, Wim van den Brink. Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene. J Biological Psychiatry 2013; 73(8): 706–713.
24. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, et al. Effect Size Estimates of Lifestyle and Dietary Changes on All-Cause Mortality in Coronary Artery Disease Patients: A Systematic Review. Circulation 2005; 112: 924-34.

Сравнение влияния четырех способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у больных пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий

Шевелев В. И.¹, Канорский С. Г.²

¹МУЗ Городская больница № 2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение»; ²ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России». Краснодар, Россия

Цель. Сравнить влияние различных способов антигипертензивной терапии (АГТ) на упругоэластичные свойства общих сонных артерий (ОСА) и грудного отдела аорты у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ).

Материал и методы. Обследованы 364 пациента (208 мужчин и 156 женщин) в возрасте 65–80 лет с неклапанной ФП, которых рандомизировали на четыре группы (гр.). I гр. (n=91) состояла из больных, которым назначали периндоприл в дозе 5–10 мг/сут. Во II и III гр. вошли пациенты, получавшие валсартан в дозе 80–160 мг/сут. (n=92) или валсартан в той же дозе в комбинации с розувастатином по 10 мг/сут. (n=90). В IV гр. (n=91) больные получали лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут. С помощью УЗИ оценивались эластичные свойства грудного отдела аорты и ОСА, лодыжечно-плечевой индекс.

Результаты. Применение в течение 2 лет периндоприла, валсартана, его комбинации с розувастатином и лерканидипина ассоциировалось с повышением индекса растяжимости ОСА и снижением коэффициента жесткости аортальной стенки и скорости распро-

странения пульсовой волны по сравнению с исходным состоянием. Комбинация валсартана в дозе 80–160 мг/сут. и розувастатина в дозе 10 мг/сут. оказывала наиболее выраженное влияние на податливость сосудистой стенки по сравнению с другими вариантами лечения и снижала частоту ишемического инсульта, инфаркта миокарда и смертность.

Заключение. При выборе АГТ у геронтологических больных с неклапанной ФП валсартан в сочетании с розувастатином могут рассматриваться в качестве оптимальной стратегии, позволяющей улучшить упругоэластичные свойства артериальной стенки и снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, жесткость артериальной стенки, фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, пожилой возраст.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 10-15

Поступила 12/10–2011

Принята к публикации 24/04–2013

Comparison of the effects of four antihypertensive therapy variants on arterial wall elasticity in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation

Shevelev V. I.¹, Kanorskyi S. G.²

¹Krasnodar City Hospital No. 2; ²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Aim. To compare the effects of various antihypertensive therapy (AHT) variants on the ultrasound-assessed elasticity of common carotid arteries (CCA) and thoracic aorta in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF).

Material and methods. In total, 364 patients (208 men and 156 women) with nonvalvular AF, aged 65–80 years, were randomised into four groups. Group I (n=91) received perindopril (5–10 mg/d); Group II (n=92) and Group III (n=90) were administered valsartan only (80–160 mg/d) or valsartan (80–160 mg/d) plus rosuvastatin (10 mg/d), respectively; and Group IV (n=91) received lercanidipine (10–20 mg/d). Vascular ultrasound methods were used to assess the thoracic aorta and CCA elasticity and ankle-brachial index.

Results. The two-year therapy with perindopril, valsartan, valsartan plus rosuvastatin, and lercanidipine was associated with the increased CCA

distensibility index, reduced aortic wall stiffness, and decreased pulse wave velocity, compared to the respective baseline levels. Out of four AHT variants, the combination of valsartan (80–160 mg/d) and rosuvastatin (10 mg/d) demonstrated the largest effect on the arterial wall elasticity and the greatest reduction in the risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and death.

Conclusion. While choosing AHT in elderly patients with nonvalvular AF, the combination of valsartan and rosuvastatin could be regarded as the optimal therapeutic regimen, which improves arterial wall elasticity and reduces the risk of cardiovascular complications.

Key words: antihypertensive therapy, arterial wall stiffness, atrial fibrillation, ischemic stroke, elderly age.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 10-15

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: (861) 222–98–62

e-mail: vadimecho@mail.ru

[Шевелев В. И.^{1*} – к. м. н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики краевого диагностического центра, Канорский С. Г.² – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии].

Жесткость артериальной стенки является независимым фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и рассматривается многими авторами в качестве важного биомаркера в выявлении начальной стадии патологических изменений в сосудистом русле [1]. В ряде исследований было показано, что этот параметр является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов пожилого возраста, у больных артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), с признаками хронической почечной недостаточности (ХПН) равно как и в общей популяции [2–5]. В связи с этим практический интерес представляет изучение локальной и интегральной ригидности различных отделов аорты и сонных артерий (СА). “Золотым стандартом” оценки артериальной ригидности является измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте. В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов каротидно-феморальная СРПВ >12 м/с была включена в качестве критерия субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ), а определения сосудистой жесткости, атеросклеротических бляшек (АБ) в СА и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) рассматриваются экспертами в качестве способа оценки сосудистого статуса пациентов, изменение которого может приводить к увеличению сердечно-сосудистого риска (ССР)[6, 7].

Поскольку снижение эластичных свойств и увеличение жесткости крупных артерий – это весомые маркеры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейшие предикторы смертности от сердечно-сосудистых причин, актуален поиск наиболее эффективных антигипертензивных препаратов (АГП), позволяющих улучшать упругоэластичные свойства артериального русла.

Известно, что АГП нескольких основных классов эффективно снижают периферическое артериальное давление (АД) у пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ) [8]. Однако в крупном проекте Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study было показано, что, несмотря на сопоставимое снижение уровня периферического АД, прогноз у пациентов, получавших лозартан, был более благоприятным по сравнению с группой (гр.), получавшей атенолол, в т. ч. при комбинировании обоих препаратов с гидрохлортиазидом (Гхт). Этот эффект был более выражен у пожилых больных с ИСАГ [9]. Вероятно, различия во влиянии на прогноз могут быть обусловлены неодинаковым влиянием отдельных АГП как на периферическое и центральное АД в аорте, так и на податливость сосудистой стенки [10].

Цель работы – сравнить влияние периндоприла, лерканидипина, валсартана и его комбинации с розувастатином на эластичность артериальной стенки у пациентов пожилого возраста с АГ и неклапанной

фибрилляцией предсердий (ФП) на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ).

Материал и методы

Обследованы 364 пациента (208 мужчин и 156 женщин) в возрасте 65–80 лет с неклапанной ФП, которых рандомизировали на четыре группы (гр). I гр. (n=91) состояла из больных, которым назначали периндоприл в дозе 5–10 мг/сут. Во II и III гр. вошли пациенты, получавшие валсартан в дозе 80–160 мг/сут. (n=92) или валсартан в той же дозе в комбинации с розувастатином по 10 мг/сут. (n=90). В IV гр. (n=91) больные получали лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут.

Критериями включения в исследование служили ФП, доказанная электрокардиографически (ЭКГ), возраст ≥ 65 лет, гипертоническая болезнь (ГБ) с АГ 1–2 степени (ст.) – офисное диастолическое АД (ДАД) <109 мм рт.ст. и систолическое АД (САД) 140–179 мм рт.ст., сочетавшиеся с другими ФР: инсульт (МИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе; перенесенная периферическая эмболия; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) \geq II функционального класса (ФК) по NYHA; СД; ишемическая болезнь сердца (ИБС). Исключались пациенты с АГ 3 ст.; с ортостатической гипотензией – снижение САД >20 мм рт.ст. через 2 мин после перехода в положение стоя; перенесшие геморрагический МИ; с активным поражением печени или уровнем трансаминаз ≥ 2 раз от верхней границы нормы (ВГН); анемией (уровень гемоглобина <10 г/дл); гипертонической ретинопатией III–IV ст.; с побочными эффектами (ПЭ) на какой-либо препарат избранных классов в анамнезе.

Комплексное обследование проводили в исходном состоянии, через 12 мес. и в конце контролируемой АГТ, продолжавшейся 2 года. Оценивались уровни офисных САД и ДАД, пульсового АД (ПАД), упругоэластичные свойства грудного отдела аорты и СА, а также ЛПИ.

Триплексное исследование СА выполняли на УЗ сканере “Aloka 5500” (Япония) с помощью линейного датчика частотой 7,0 Гц. Упругоэластичные свойства СА определяли путем измерения амплитуды колебания стенки ОСА в М-режиме в зоне стандартизованной оценки (по задней стенке на 1,5 см проксимальнее места бифуркации). Измеряли максимальный и минимальный внутрипросветные диаметры сосуда при расположении курсоров между внутренними границами комплекса интима-медиа (КИМ). Индекс растяжимости (DC) сосудистой стенки рассчитывали по формуле: $DC = 2 \cdot [(Ds - Dd) / Dd] / P$, где DC – индекс растяжимости, Ds – максимальный диаметр просвета СА, Dd – минимальный диаметр просвета СА, P – ПАД [11].

Упругоэластичные свойства стенки аорты оценивали при проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) с помощью измерения коэффициента жесткости в М-режиме по формуле: $\beta = \ln(САД/ДАД) / [(D_{\max} - D_{\min}) / D_{\min}]$, где β – коэффициент жесткости аортальной стенки, \ln – логарифм выражения, D_{\max} – максимальный диаметр просвета аорты, D_{\min} – минимальный диаметр просвета аорты. Коэффициент жесткости β – индекс, характеризующий зависимость “напряжение-растяжение” стенки сосуда. В настоящее время он признается одним из немногих показателей, обладающих относительной независимостью от уровня измеряемого АД [12].

Измерение СРПВ в аортальном сегменте проводили с помощью синхронизированной с ЭКГ записи спектра

Исходная характеристика демографических и гемодинамических показателей обследованных больных

Показатель	Периндоприл (n=91)	Валсартан (n=92)	Валсартан+ розувастатин (n=90)	Лерканидипин (n=91)	p
Возраст, годы	70,2±6,4	71,4±6,6	71,3±6,7	70,1 ±6,4	>0,05
Пол, муж./жен.	52/39	53/39	52/38	53/38	>0,05
САД, мм рт.ст.	160±2,8	159±2,8	160±3,1	161±2,9	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	84±3,2	84±3,1	85±3,2	84±3,2	>0,05
ПАД, мм рт.ст.	78±3,1	75±2,9	75±3,0	78±3,0	>0,05
ДС (x10 кПа)	24±1,3	25±1,2	25±1,1	24±1,2	>0,05
Коэффициент жесткости аортальной стенки β	7,1±2,3	6,9 ±2,0	6,8±2,1	7,0±2,1	>0,05
СРПВ, м/сек	11,1±0,5	11,3 ±0,6	11,1 ±0,6	11,2 ±0,5	>0,05
ЛПИ ≥1,0	79%	80%	78%	81%	>0,05
ЛПИ <1,0	23%	21%	21%	20%	>0,05

кровотока в нисходящей аорте, а затем в ее брюшном отделе как минимум в десяти сердечных циклах. В качестве расстояния для определения СРПВ использовали длину отрезка от яремной вырезки до места установки датчика на проекции брюшной аорты. СРПВ рассчитывали как отношение этого расстояния к разности между временем от зубца R ЭКГ до начала спектра в нисходящей аорте и в ее брюшном отделе [13].

Для определения ЛПИ применяли УЗ сканер “Vasoscan” (Швеция) с использованием карандашного датчика частотой 8 МГц. Исследование проводили в положении больного лежа на спине. Первоначально измеряли АД на обеих нижних конечностях с помощью пневматической манжетки, накладываемой на уровне лодыжек. Датчик устанавливали на заднюю большеберцовую артерию или глубокую тыльную артерию стопы. После получения корректного доплеровского спектра манжетку заполняли до давления, при котором прекращался кровоток в дистальном отделе конечности. Воздух из манжетки медленно выпускали до появления первого звукового (спектрального) сигнала, при котором фиксировали величину САД. По той же методике проводили измерение плечевого АД с фиксацией манжетки на уровне плеча и локацией кровотока в лучевой или локтевой артерии. ЛПИ рассчитывали путем деления максимального лодыжечного АД на максимальное плечевое. За норму принимали значение индекса >1,0 [14].

На проведение работы получено разрешение локального этического комитета. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования. В обработку включали только результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере IBM методами вариационной статистики с использованием программы SPSS 13.0 for Windows. Нормальность распределения значений показателей установлена в результате ее проверки с применением теста Колмогорова-Смирнова. Это позволило проводить статистическую обработку материала с помощью параметрических методов. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли с использованием t-критерия Стьюдента, по качественным признакам – по тесту χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средние значения возраста обследованных пациентов составляли 70,6±6,5 года, САД и ДАД – 160±2,9 и 84±3,1 мм рт.ст., соответственно. Исходная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Гр. пациентов, получавшие различные варианты АГТ, оказались сопоставимыми по ряду демографических признаков и гемодинамических показателей. Частота ФР осложнений и назначения препаратов отдельных классов в сравнивавшихся гр. также существенно не различалась.

Как следует из данных в таблице 2, при всех вариантах лечения отмечалось достоверное снижение САД, ДАД и ПАД по сравнению с исходными ($p < 0,05$) без статистически значимых различий между классами исследовавшихся препаратов. При изучении влияния проводимой терапии на упругоэластичные свойства артериальной стенки отмечалось достоверное повышение показателей индекса растяжимости СА, снижение коэффициента жесткости стенки аорты и СРПВ по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,05$) при всех видах лечения. Эти изменения были зарегистрированы лишь после двухлетнего периода наблюдения. Спустя 12 мес. после начала лечения достоверного влияния проводимой терапии на эластичность сосудистой стенки не отмечалось. Следует отметить, что в гр. пациентов, принимавших валсартан в комбинации с розувастатином, определялось улучшение показателей эластичности стенки ОСА по сравнению с монотерапией валсартаном ($p=0,04$), периндоприлом ($p=0,134$) и лерканидипином ($p=0,01$). Комбинация валсартана и розувастатина несколько эффективнее других вариантов терапии снижала жесткость аортальной стенки ($p=0,178$) и СРПВ ($p=0,172$). Обращает на себя внимание отсутствие влияния всех четырех видов лечения на значение ЛПИ.

Анализ данных в таблице 3 показал, что применение валсартана в комбинации с розувастатином обеспечивало превосходство перед другими способами

Таблица 2

Характеристика гемодинамических показателей после проведенного лечения

Показатель	Периндоприл (n=91)	Валсартан (n=92)	Валсартан+ розувастатин (n=90)	Лерканидипин (n=91)
САД, мм рт.ст.	139±3,1	138±3,3	138±3,2	139±3,2
ДАД, мм рт.ст.	79±3,1	79±3,2	79±3,3	79±3,1
ПАД, мм рт.ст.	60±3,1	61±3,2	59±3,2	60±3,1
ДС (x10 кПа)	26±1,2	27±1,1	28±1,1	26±1,2
Коэффициент жесткости аортальной стенки β	6,1±2,2	6,1±2,1	5,8±2,0	6,2±2,2
СРПВ, м/сек	10,0±0,6	10,2 ±0,5	9,7 ±0,6	10,1 ±0,6
ЛПИ $\geq 1,0$	79%	80%	78%	81%
ЛПИ $< 1,0$	23%	21%	21%	20%

Таблица 3

Исходы лечения в зависимости от АГТ

Показатель	Периндоприл (n=91)	Валсартан (n=92)	Валсартан+ розувастатин (n=90)	Лерканидипин (n=91)
Ишемический МИ	13 (14,3%)	11 (12,0%)	3 (3,3%)	11 (12,1%)
Периферическая эмболия	4 (4,4%)	2 (2,2%)	0	4 (4,4%)
ИМ	6 (6,6%)	8 (8,7%)	4 (4,4%)	8 (8,8%)
Смерть от любой причины	10 (11,0%)	8 (8,7%)	1 (1,1%)	10 (11,0%)
Смерть от сердечно-сосудистой причины	8 (8,8%)	6 (6,5%)	0	8 (8,8%)

АГТ: частота ишемического МИ имела тенденцию к снижению по сравнению с лечением периндоприлом ($p=0,034$), валсартаном ($p=0,081$) и лерканидипином ($p=0,078$). Добавление розувастатина сопровождалось уменьшением смертности от сердечно-сосудистых причин и от любой причины по сравнению с монотерапией валсартаном ($p=0,017$; $p=0,057$), периндоприлом ($p=0,017$; $p=0,021$) или лерканидипином ($p=0,017$; $p=0,021$) соответственно. Периндоприл несколько успешнее снижал вероятность развития ИМ по сравнению с валсартаном и лерканидипином, незначительно уступая в этом отношении комбинации валсартана с розувастатином.

Обсуждение

Тесная взаимосвязь между повышением жесткости сосудистой стенки и ССО вызывает большой интерес и предполагает возможность использования упругоэластичных свойств артерий в качестве мишени для терапевтического воздействия. Эту взаимосвязь можно объяснить повышением ПАД вследствие снижения эластичности сосуда, либо связью жесткости артериальной стенки с атеросклеротическим ее поражением. Эластичность ОСА имеет строгую взаимосвязь с индикаторами атеросклероза, наличие которых вызывает ее снижение. И, напротив, изначально повышенная жесткость сосуда может приводить к повреждению его стенки с последующим развитием атеросклеротических изменений. Нельзя исключить и третий вариант, при котором сосуществуют оба эти механизма, постоянно подкрепляя и усиливая связь между жесткостью артериальной стенки и атероскле-

розом. [15] продемонстрировали тесную взаимосвязь кальциноза аорты с жесткостью ее стенки и ИСАГ.

Повышенная жесткость артериального дерева способствует увеличению САД с одновременным снижением ДАД, что сопровождается ростом ПАД. Высокое САД оказывает негативное влияние на сердце, повышая рабочую нагрузку на него. При сниженном ДАД у пожилых людей наблюдается дефицит перфузии коронарного русла. Этим можно объяснить взаимосвязь между снижением эластичности артерий и развитием ИМ [16] или МИ [17].

В представленной работе в качестве основных способов оценки упругоэластичных свойств сосудистой стенки использовали оценку локальной и регионарной ригидности крупных артерий с помощью УЗ методов. Оценка локальной ригидности – это изменения сегментарной геометрии сосуда под действием растягивающего ПАД. Местная артериальная ригидность определяется при этом прямым методом измерения изменения диаметра в ответ на действие вызвавшего это изменение растягивающего давления. Анализ регионарной ригидности проводился с помощью измерения СРПВ. Чаще всего ее измеряют на участке от СА до бедренной артерии при помощи различных механических датчиков, сфигмоматчиков, аппланационных тонометров с использованием систем SphygmoCor (Австралия) или Complior (Франция). В исследовании [18] сравнивались каротидно-феморальная СРПВ, измеренная с помощью системы Complior, и СРПВ, измеренная с помощью УЗИ. Авторы сделали вывод о том, что неинвазивное доплеровское исследование может служить альтернати-

вой труднодоступному и ограниченному в повседневной практике автоматическому методу.

Измерение СРПВ может изменить категорию ССР у пациентов со средним риском по данным обычного исследования и, соответственно, тактику ведения таких пациентов в пользу незамедлительного начала АГТ [19]. По данным итальянских исследователей доля пациентов с высоким риском ССО после определения СРПВ увеличилась на 14% [20]. В исследовании [21] было показано, что лечение АГП 4-х основных классов в одинаковой ст. снижало периферическое АД. При этом центральное АД в аорте удавалось снизить, используя ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокатор кальциевых каналов (АК) и диуретик (Д), в то время как назначение β -адреноблокатора (β -АБ) в данном случае оказалось неэффективным. Ни один из исследовавшихся препаратов не снижал СРПВ. Применение в течение 6 мес. комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) и тиазидного Д у больных АГ и СД 2 типа (СД-2) вызывало улучшение эластичных свойств сосудистой стенки по сравнению с монотерапией АК, несмотря на их одинаковый антигипертензивный эффект [22]. В исследовании Second Australian National Blood Pressure Trial [23] при сравнении у пожилых пациентов двух режимов АГТ, включавшей ИАПФ или Д, не было выявлено значимых различий во влиянии на центральное АД, хотя прогноз оказался лучше при лечении первым способом. Другие авторы отмечали достоверное снижение СРПВ при длительной терапии (>4 лет) ИАПФ по сравнению с гр. плацебо [24].

В настоящем исследовании, при использовании 4-х вариантов АГТ, все изучавшиеся препараты достоверно снижали показатели САД по сравнению с исходным уровнем, и межгрупповых различий не отмечалось. Однако, при сравнении влияния лечения на эластичные свойства крупных артерий, наиболее результативной оказалась комбинация валсартана и розувастатина. Выбор БРА в качестве препарата, комбинирувавшегося с розувастатином в исследовании, обусловлен способностью сартанов предупреждать МИ эффективнее ИАПФ [25] и дигидропиридиновых АК [26]. Вероятно, кроме позитивного действия, оказываемого на сосудистую стенку валсартаном [27], важное значение имеют плейотропные эффекты розувастатина, в частности, улучшение эндотелиальной функции, антиокислительная и противовоспалительная активности, улучшающие эластичные свойства артерий [28]. В работе [29] исследовалось влияние низкой и высокой доз розувастатина на функцию эндотелия с помощью пробы поток-зависимой (эндотелий-зависимой) и поток-независимой (эндотелий-независимой) вазодилатации (ЭЗВД и ЭНЗВД) плечевой артерии. Назначение низкой дозы (5 мг) статина у больных ИМ не изменяло показатели ЭЗВД ($-1,4 \pm 8,2\%$, $p=0,32$), в то время как высокая доза (40 мг) значительно увеличивала их ($3,7 \pm 11,0\%$, $p=0,045$). Достоверно значимых

изменений параметров ЭНЗВД при лечении обоими способами выявлено не было.

Необходимо отметить, что розувастатин успешно предупреждал ССО в пожилом возрасте и при этом хорошо переносился [30]. Это согласуется с результатами работы, в которой снизить частоту ишемического МИ, периферической эмболии, ИМ, сердечно-сосудистую и общую смертность удалось в несколько большей ст., применив комбинацию валсартана и розувастатина. Способность розувастатина уменьшать объем АБ проявляется не только при использовании максимальной дозы препарата, и усиливается при одновременном ингибировании ренин-ангиотензиновой системы [31].

Очевидно, что воспалительный процесс играет важную роль в повышении жесткости крупных артерий, с возможной перестройкой структуры сосудистой стенки вследствие инфильтративных изменений и эндотелиальной дисфункции. Сообщают о возможности противовоспалительных препаратов и липид-снижающей терапии статинами улучшать структурно-функциональные свойства сосудистой стенки, уменьшая риск ССЗ [32]. Применение кортикостероидов, по их мнению, способно снизить показатели жесткости артериальной стенки у пациентов с признаками хронического воспалительного процесса. Между тем известно негативное влияние нестероидных противовоспалительных средств на риск ССО и, как было недавно показано, частоту возникновения ФП/трепетания предсердий [33].

Таким образом, механизмы, лежащие в основе нарушения структурно-функциональных свойств артериальной стенки, окончательно не установлены. Воспалительный процесс, атеросклеротические изменения, эндотелиальная дисфункция могут играть сходную негативную роль в прогрессировании поражения артерий и развитии осложнений. АГП основных классов способны влиять на морфофункциональные свойства сосудистой стенки, уменьшая ее жесткость. Назначение розувастатина даже в низкой дозе обеспечивает ощутимое прогностическое превосходство пожилым пациентам с ФП, независимо от показателей АД.

Заключение

Длительное применение периндоприла, лерканидипина, валсартана или его комбинации с розувастатином способно повышать ДС общей СА, снижать коэффициент жесткости аортальной стенки β и СРПВ у больных АГ и неклапанной ФП пожилого возраста. Назначение валсартана в дозе 80–160 мг/сут. в комбинации с розувастатином в дозе 10 мг/сут. более эффективно улучшает упругоэластические свойства крупных артерий, что сопровождается тенденцией к снижению частоты ишемического МИ, периферической эмболии, ИМ, сердечно-сосудистой и общей смертности у лиц пожилого возраста с АГ и неклапанной ФП.

Литература

1. Lukanov MM, Boitsov SA. The rigidity of the arterial wall as a factor of cardiovascular risk and prognosis in clinical practice. *Heart* 2010; 3 (53): 156–9. Russian (Лукьянов М. М., Бойцов С. А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике. *Сердце* 2010; 3 (53): 156–9).
2. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004; 43 (2): 163–8.
3. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007; 20 Suppl 12: S45–50.
4. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (1): 184–92.
5. Gosse P, Roche F, Dauphinot V, et al. Components of arterial stiffness in a population of 65-year-old subjects: PROOF study. *J Hypertens* 2008; 26 (6): 1138–46.
6. 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.
7. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27 (11): 2121–58.
8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991; 265: 3255–65.
9. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
10. 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.
11. Harloff A, Strecker C, Reinhard M, et al. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 2708–12.
12. Sugioka K, Hozumi T, Sciacca R, et al. Impact of aortic stiffness on ischemic stroke in elderly patients. *Stroke* 2002; 33: 2077–81.
13. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27 (21): 2588–605.
14. Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ultrasonic Angiology*. 3rd ed., Ext. and break., M.: Real Time 2007, 416 p.: ill. Russian (Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. 3-е изд., доп. и перер., М.: Реал Тайм 2007; 416 с.: ил).
15. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009; 53: 524–31.
16. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1065–72.
17. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, et al. Isolated systolic hypertension prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375–80.
18. Calabria J, Torguet P, Garsia M, et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound* 2011; 9: 13–8.
19. Kolesnikova IA, Troshina AA, Bandzhan V, et al. The assessment of pulse wave velocity in order to reclassify the risk of cardiovascular events in hypertension. *Clin pharmacol and ter* 2011; 20 (3): 90–2. Russian (Колесникова И. А., Трошина А. А., Банджан В. и др. Значение оценки скорости распространения пульсовой волны для реклассификации риска сердечно-сосудистых событий при артериальной гипертензии. *Клин фармакол и тер* 2011; 20 (3): 90–2).
20. Muiesan M, Salvetti M, Paini A, et al. Pulse wave velocity and cardiovascular risk stratification in a general population: the Vobarno study. *J Hypertension* 2010; 28 (9): 1935–43.
21. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409–13.
22. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617–23.
23. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressure in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242–7.
24. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007; 49: 1271–7.
25. Messerli FH, Bangalore S, Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30: 2427–30.
26. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–26.
27. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2461–9.
28. Aronov DM. Pleiotropic effects of statins. *Cardiology* 2008; 8: 60–8. Russian (Аронов Д. М. Плейотропные эффекты статинов. *Кардиология* 2008; 8: 60–8).
29. Egede R, Jensen LO, Hansen HS, et al. Effect of intensive lipid-lowering treatment compared to moderate lipid-lowering treatment with rosuvastatin on endothelial function in high risk patients. *Int J Cardiol* 2011; Feb 22 [Epub ahead of print].
30. Long SB, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED. Clinical utility of rosuvastatin and other statins for cardiovascular risk reduction among the elderly. *Clin Interv Aging* 2011; 6: 27–35.
31. Han SH, Chung WJ, Kang WC, et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: Comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound. *Int J Cardiol* 2011 Feb 2. [Epub ahead of print].
32. Mäki-Petäjä KM, Wilkinson IB. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr Pharm Des* 2009; 15 (3): 290–303.
33. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population-based case-control study. *Br Med J* 2011; 343: d3450. doi: 10.1136/bmj.d3450.

Субфракционный спектр липопротеинов низких плотностей при разной степени стенозов коронарных артерий

Озерова И. Н., Перова Н. В., Метельская В. А., Чернушевич О. И., Гаврилова Н. Е.
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава
России. Москва, Россия

Цель. Выяснить, сопряжены ли особенности субфракционного спектра фракций липопротеинов промежуточной и низкой плотности (ЛПП и ЛНП) крови со степенью (ст.) выраженности ангиографически документированного коронарного атеросклероза и связаны ли эти изменения с другими биохимическими факторами риска коронарной болезни сердца (КБС), в первую очередь, с гипертриглицеридемией (ГТГ).

Материал и методы. В исследование включены 129 пациентов 33–75 лет (76 мужчин и 53 женщины), которым по показаниям была проведена коронароангиография. По выраженности поражения коронарных артерий (КА) пациенты разделены на три группы (гр.) со ст. стеноза 0–20%, 21–70% и >70%. Субфракционный спектр ЛПП и ЛНП был определен при использовании “Липопринт ЛНП системы”, включающей электрофорез в 3% полиакриламидном геле.

Результаты. Гр. пациентов не различались по уровню липидных и апобелковых показателей, а концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и глюкозы, а также индекс инсулинорези-

стентности (НОМА-IR) оказались выше у пациентов 3 гр. При этом в большем количестве случаев при высокой ст. поражения КА обнаружены мелкие плотные частицы ЛНП. Более высокое содержание мелких плотных частиц ЛНП3 выявлено при ГТГ только при стенозе КА ≥ 21 –70%.

Заключение. Полученные данные по субфракционному спектру липопротеинов у пациентов с документированным коронарным атеросклерозом позволили выявить связь более атерогенных мелких плотных частиц ЛНП3 со ст. выраженности поражения КА и уровнем в крови ТГ. Сочетание ГТГ со значительным количеством ЛНП3 может рассматриваться как дополнительный маркер высокой ст. поражения КА.

Ключевые слова: мелкие плотные частицы ЛНП, коронарный атеросклероз, разная степень стеноза коронарных артерий, Липопринт ЛНП система.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 16-20
Поступила 21/06–2013

Принята к публикации 04/07–2013

Low-density lipoprotein subfractions and varying degree of coronary stenosis

Ozerova I. N., Perova N. V., Metelskaya V. A., Chernushevich O. I., Gavrilova N. E.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To investigate whether low and intermediate density lipoprotein (LDL, IDL) subfractions are associated with a degree of angiographically verified coronary atherosclerosis, as well as with other biochemical risk factors of coronary heart disease (CHD), and hypertriglyceridemia (HTG) in particular.

Material and methods. The study included 129 patients (76 men and 53 women), aged 33–75 years, who were referred for coronary angiography. All participants were divided into three groups by the degree of coronary artery (CA) stenosis: 0–20%, 21–70%, and >70%. LDL and IDL subfractions were measured with the Lipoprint LDL System (electrophoresis in 3% polyacrylamide gel).

Results. All groups were similar by the levels of lipid and apoprotein parameters. The levels of high-sensitive C-reactive protein and glucose, as well as HOMA-IR index, were higher in Group 3 patients.

In most cases of severe CA stenosis, small dense LDL particles were detected. In HTG patients, higher levels of small dense LDL3 particles were registered only together with the CA stenosis of at least 21–70%.

Conclusion. The findings on lipoprotein subfractions, obtained with the Lipoprint LDL System, have demonstrated that in patients with verified coronary atherosclerosis, there is a link between the levels of more atherogenic small dense LDL3 particles, the degree of CA stenosis, and blood TG levels. The combination of HTG and high LDL3 levels could be considered an additional marker of severe CA atherosclerosis.

Key words: small dense LDL particles, coronary atherosclerosis, varying degree of coronary stenosis, Lipoprint LDL System.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 16-20

Коронарная болезнь сердца (КБС) – одна из основных причин заболеваемости и смертности в развитых странах. В многочисленных исследованиях показано, что повышенный уровень в крови общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ) наряду с низкой

концентрацией ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) увеличивает риск развития КБС, связанной с атеросклерозом [1–2]. Во многих профилактических, рандомизированных программах показано, что медикаментозные воздействия, направленные преимущественно на снижение уровня в крови ХС

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: (495) 627-03-49, 8 (619) 089-19-49

e-mail: iozerova@gnicpm.ru

[Озерова И. Н.* – к. б.н., в. н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, Перова Н. В. – д. м.н., проф., в. н.с.отдела, Метельская В. А. – д. б.н., проф., руководитель отдела, Чернушевич О. И. – м. н.с. отдела, Гаврилова Н. Е. – к. м.н., с. н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики].

ЛНП, дают наибольший эффект по снижению риска развития и клинических осложнений КБС. Поэтому принято считать, что ЛНП играют важную роль в развитии атеросклероза.

ЛНП представляют собой гетерогенный спектр частиц, различающихся по плотности, размеру, электрическому заряду, химическому составу и функциональной активности [3–5]. По размеру и плотности выделяют основные подфракции ЛНП: крупные (ЛНП1) и средние (ЛНП2) частицы, и минорные подфракции – более плотные и мелкие частицы (чаще всего встречаются частицы ЛНП3, реже еще более мелкие и плотные ЛНП4–ЛНП7. Мелкие плотные частицы ЛНП более атерогенны благодаря их высокой способности проникать сквозь эндотелиальный слой, сниженному сродству к ЛНП-рецепторам тканей и печени, что приводит к пролонгированному присутствию их в крови, повышенной подверженности окислению [4].

Установлено, что наличие в крови подфракций мелких плотных частиц ЛНП сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом [5–8]. У пациентов с высоким уровнем мелких плотных частиц ЛНП риск развития КБС повышается в 3–7 раз независимо от концентрации ХС ЛНП [8]. Увеличение доли мелких плотных частиц ЛНП, которое может иметь место при нормальном уровне ХС ЛНП в крови, рассматривается как фактор риска (ФР) развития КБС. Такое состояние называют атерогенной нормолипидемией [9, 10].

С повышенным риском КБС сопряжен и высокий уровень ТГ в крови [11,12]. При гидролизе обогащенных ТГ липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) под действием липопротеинлипазы их крупные частицы превращаются в липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), а затем при участии печеночной липазы в атерогенные мелкие плотные частицы ЛНП. Таким образом, повышенная концентрация в крови ТГ сопряжена с избыточной продукцией мелких плотных частиц ЛНП [5].

Атеросклеротическое поражение артериальной стенки, в т. ч. с разрывом нестабильных атеросклеротических бляшек (АБ) и последующих тромбозов, ведущих к развитию стенозов просвета кровеносных сосудов вплоть до их полной окклюзии, является основной причиной острых осложнений болезней системы кровообращения (БСК). Наиболее опасным последствием этих процессов являются стенозы коронарных артерий (КА) с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) и атеросклеротические повреждения артерий брахиоцефальной области, осложнением которых служит инсульт (МИ).

Диагностика атеросклеротических повреждений указанных артерий с использованием инвазивных методов, в первую очередь коронароангиографии

(КАГ), нашла широкое распространение в кардиологии. Вместе с тем, актуален вопрос разработки неинвазивных методов диагностики развития атеросклеротических повреждений сосудов, начиная с самых ранних их стадий и до выраженных поражений с высокой степенью стенозов. В этом направлении наиболее рациональным подходом представляется изучение молекулярных механизмов атерогенеза с целью выявить маркеры, которые указывали бы на высокую вероятность развития атеросклеротического поражения артерий и дополнительно к известным ФР свидетельствовали бы о необходимости инвазивных инструментальных вмешательств для уточнения тактики лечения.

Целью настоящей работы было выяснить, сопряжены ли особенности субфракционного спектра фракций ЛПП и ЛНП крови со степенью (ст.) выраженности ангиографически документированного коронарного атеросклероза и связаны ли эти изменения с другими биохимическими ФР КБС, в первую очередь, с гипертриглицеридемией (ГТГ).

Материал и методы

В исследование включены 129 пациентов (76 мужчин и 53 женщины) 33–75 лет, (средний возраст – $61,1 \pm 9,9$ г), обследованных в стационаре ФГБУ “ГНИЦПМ” в 2011–2012 гг. Протокол обследования был одобрен локальным этическим комитетом; все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

По показаниям пациентам была проведена КАГ по методу Judkins (1967) с использованием, как правило, трансфemorального доступа в условиях рентгенооперационной на ангиографической установке “Philips Integris Allura” или “General Electric Innova 4100”. Количественную оценку стенозов проводили с помощью компьютерной программы установки “General Innova”.

Пациенты до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали лекарственные препараты в соответствии с их диагнозом и клиническим состоянием, включая гиполипидемические, в основном, статины.

Забор крови осуществляли утром натощак из локтевой вены. В сыворотке крови определяли концентрацию ОХС, ТГ и ХС ЛВП (после осаждения ЛНП фосфорновольфрамом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы “Human” (Германия) на автоанализаторе “Kopelab 20i” (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда при уровне $TG \leq 4,5$ ммоль/л: $ХС\ ЛНП = ОХС - (ХС\ ЛВП + TG/2,2)$ ммоль/л. Концентрацию основных белков ЛНП и ЛВП – аполипопротеинов (апо) В и апо А1, а также уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) определяли с помощью диагностических наборов “DiaSys” на автоанализаторе “Sapphire-400” [Япония]. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови измеряли глюкозооксидазным методом, а уровень инсулина – иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе “Architect i 2000_{SR}” (Abbot Diagnostics, США).

Индекс инсулинорезистентности (ИР) тканей – НОМА-IR, оценивали, используя НОМА-модель и рассчитывая его по формуле: $НОМА\ IR = [ГлН\ (ммоль/л)\ ИнсН\ (мкЕд/мл)] : 22,5$; где ГлН – концентрация глюкозы в сыво-

Таблица 1

Уровень липидов и субфракционный спектр ЛПП и ЛНП при разной степени стенозов КА (Mean±SD)

Степень стенозов КА	1 гр. 0–20%	2 гр. 21–70%	3 гр. >70%
Уровень в сыворотке			
ОХС, ммоль/л	5,2±1,20	5,2±1,11	4,9±1,11
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4±1,19	3,3±0,88	3,0±1,00*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,23	1,1±0,26	1,0±0,28
ТГ, ммоль/л	1,7±0,72	1,9±0,82	1,9±0,93
апо АI, мг/дл	169±30,4	167±36,2	159±28,2
апо В, мг/дл	109±29,4	106±19,2	103±29,5
апо АI/апоВ	0,68±0,24	0,66±0,17	0,68±0,29
Субфракции, % от площади (ЛПП+ЛНП)			
ЛППС	16,5±5,53	17,9±4,67	16,7±4,88
ЛППВ	13,4±3,51	12,9±3,31	14,1±2,47#
ЛППА	15,9±4,05	15,1±5,90	17,1±5,67
ЛНП1	34,7±6,84	31,2±6,87**	31,8±7,19**
ЛНП2	17,0±6,64	18,0±7,88	16,0±6,96
ЛНП3	4,2±2,54	6,3±4,86*	5,5±3,63
ЛНП4	1,8±0,45	2,2±2,25	1,5±0,77

Примечание: достоверность различий по t критерию Стьюдента: по сравнению с 1 гр.: * $0,1 < p < 0,05$; ** $p < 0,05$; по сравнению со 2 гр.: # $0,1 < p < 0,05$.

ротке крови натошак, ИнсН – концентрация инсулина натошак.

Субфракционный спектр ЛПП и ЛНП определяли с использованием “Липопринт ЛНП системы” (Quantimetrix Lipoprint LDL System, США), которая включает электрофорез в готовых трубочках с 3% полиакриламидным гелем, сканирование, компьютерную обработку данных. Метод позволяет идентифицировать следующие субфракции ЛПП и ЛНП из сыворотки крови: фракции ЛПП – ЛППС, ЛППВ, ЛППА; ЛНП – крупные ЛНП1 и менее крупные ЛНП2; мелкие ЛНП3 и еще более мелкие ЛНП4. Согласно компьютерной программе, результаты могут быть представлены как площадь под кривой каждой субфракции липопротеинов, выраженная в %, концентрация ХС в каждой из субфракций. Рассчитывали долю каждой субфракции ЛПП и ЛНП как % от суммы площадей ЛПП+ЛНП, принятой за 100%.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Полученные данные представляли в виде среднего значения ± стандартное отклонение (Mean±SD). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По ст. поражения КА пациенты были разделены на три группы (гр.): 1 гр. – ст. стеноза КА 0–20% ($n=44$), 2 гр. – ст. стеноза КА 21–70% ($n=32$), 3 гр. – ст. стеноза КА >70% ($n=53$). Различия по возрасту между гр. отсутствовали.

По уровню липидных показателей – ОХС, ТГ, и ХС ЛВП различий между пациентами трех гр. не выявлено (таблица 1). Имелась тенденция к более низкому уровню ХС ЛНП в 3 гр. по сравнению с 1-й ($p=0,089$). Концентрации основных апо-белков ЛНП (апо В) и ЛВП (апо АI), как и величина отношения апо В/апоАI оказались одинаковыми в трех гр.

Следует отметить, что в исследование были включены пациенты очень высокого риска, которым по показаниям была выполнена КАГ. Пациенты, как правило, до КАГ и после принимали гиполипидемические препараты. Несмотря на это, уровень ХС ЛНП у них был, в среднем, выше целевых значений (1,8 ммоль/л). Обнаруженная тенденция к более низкому уровню ХС ЛНП при стенозе КА >70% (3 гр.) по сравнению с пациентами 1 гр. (стеноз КА 0–20%) может быть, по-видимому, связана с большим количеством лиц в этой гр., принимавших статины, и более высокой дозой препаратов.

При анализе субфракционного спектра ЛПП различий в процентном содержании субфракций С, В, А в трех гр. пациентов с разной ст. стенозов КА выявлено не было (таблица 1). Доля субфракции крупных частиц ЛНП1 оказалась ниже во 2 и 3 гр. с выраженным стенозом КА по сравнению с таковой в 1 гр., тогда как различий в процентном содержании частиц ЛНП2 обнаружено не было. Что касается мелких плотных частиц ЛНП3, обнаружена тенденция к некоторому повышению доли этих частиц во 2 гр. по сравнению с 1 гр. пациентов с менее выраженным стенозом КА (таблица 1). Обращает на себя внимание факт наличия мелких плотных частиц ЛНП3 и ЛНП4 у большего числа пациентов со стенозом КА >70% (3 гр.) по сравнению с пациентами 1 гр. В 3 гр. частицы ЛНП3 обнаружены у 35 пациентов из 53 (66,0%), а в 1 гр. у 25 пациентов из 32 (56,8%), частицы ЛНП4 в 3 гр. выявлены у 19 пациентов (35,8%), а в 1 гр. – у 7 (15,9%).

Анализ субфракционного спектра ЛПП и ЛНП позволил обнаружить при выраженных поражениях КА более низкие доли крупных ЛНП1 и в большем количестве случаев более мелкие плотные ЛНП – ЛНП3 и ЛНП4, т. е. выявить сдвиги субфракционного спектра в сторону наиболее атерогенных частиц ЛНП.

Таблица 2

Субфракционный спектр ЛПП и ЛНП при разной выраженности стенозов КА в зависимости от уровня ТГ (M±SD)

Степень стенозов КА	ХС	ХС	ХС	ТГ	ЛППС	ЛППВ	ЛППА	ЛНП1	ЛНП2	ЛНП3	ЛНП4
	ммоль/л	ЛНП	ЛВП		субфракции, % от площади (ЛПП+ЛНП)						
1 гр. 0–20% нормоТГ n=25	5,1±1,07	3,3±0,21	1,2±0,25	1,3±0,32	15,6±5,22	12,6±3,23	17,3±4,52	37,1±4,67	15,3±7,18	4,1±2,16	1,6±0,26
ГТГ n=17	5,4±1,39	3,5±1,45	1,0±0,16	2,3±0,73	18,2±5,43	14,0±3,72	14,7±3,83	31,1±7,56	18,8±6,10	4,3±3,06	1,9±0,54
р нормоТГ – ГТГ	нд	нд	<0,02	<0,001	нд	нд	<0,06	<0,002	нд	нд	нд
2 гр. 21–70% нормоТГ n=16	4,7±0,96	3,0±0,80	1,1±0,25	1,3±0,27	18,1±4,81	14,2±3,17	18,1±6,72	35,1±4,82	13,2±7,31	2,7±1,45	1,2±0,28
ГТГ n=15	5,7±1,08	3,5±0,92	1,0±0,28	2,5±0,70	18,5±4,33	11,9±2,97	12,1±2,65	27,1±6,64	22,4±4,91	8,4±5,15	2,5±2,67
р нормоТГ – ГТГ	<0,01	нд	нд	<0,001	нд	<0,05	<0,003	<0,001	<0,001	<0,02	нд
3 гр. >70% нормоТГ n=27	4,6±1,07	2,9±1,02	1,2±0,27	1,2±0,39	15,1±4,62	14,6±2,65	19,4±5,19	36,4±4,50	12,6±5,45	3,2±1,84	1,1±0,59
ГТГ n=26	5,1±1,10	3,1±0,99	0,9±0,23	2,6±0,76	18,6±4,58	13,9±2,84	14,0±4,60	27,5±6,60	19,6±6,58	7,1±3,77	1,7±0,78
р нормоТГ – ГТГ	нд	нд	<0,001	<0,001	<0,01	нд	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	нд

Как отмечено выше, более высокое содержание мелких плотных частиц ЛНП ассоциировано с наличием КБС [5–8, 13]. Полученные данные позволили установить такую связь не только с самим заболеванием, но и со ст. поражения КА: большее количество случаев мелких плотных частиц при наиболее выраженных стенозах КА (>70%) по сравнению с менее выраженными поражениями КА.

Показано, что количество мелких плотных частиц ЛНП при коронарном атеросклерозе ассоциируется с уровнем ТГ в крови [5, 14]. Однако оставалось неясным, сопряжены ли особенности спектра липопротеинов плазмы крови, в т. ч. ЛПП и ЛНП, при ГТГ с выраженностью стенозов КА. При сравнении субфракционного спектра ЛПП и ЛНП трех гр. пациентов при нормоТГ (таблица 2) в 3 гр. обнаружена более низкая доля ЛППС по сравнению со 2 гр. (p<0,05) и более высокое процентное содержание ЛППВ по сравнению с 1 гр. (p<0,02). Различий в субфракционном спектре ЛНП в трех гр. при нормоТГ выявлено не было. При ГТГ были обнаружены более низкие доли ЛППВ (p<0,05) и ЛППА (p<0,04) во 2 гр. по сравнению с 1 гр., и имела место тенденция к более высокой доле ЛНП2. При этом выявлено более высокое процентное содержание мелких плотных частиц ЛНП3 и ЛНП4 (p<0,03 и p<0,04, соответственно).

Пациенты каждой из трех гр., различающихся по степени стенозов КА (0–20%, 21–70%, >70%) были разделены на подгруппы в зависимости от уровня ТГ в сыворотке крови: подгруппа с нормальным уровнем ТГ <1,7 ммоль/л (нормоТГ) и подгруппа с повышенном уровне ТГ в крови ≥1,7 ммоль/л (гиперТГ – ГТГ) (таблица 2). В гр. с наименьшим поражением КА (0–20%) при повышенном уровне ТГ в крови доли ЛППА и ЛНП1 ниже, чем при нормальной концентрации ТГ. Очевидно, это связано со сниженным липопротеинлиполизом – гидролизом ТГ под действием фермента липопротеинлипазы. Содержание ЛНП3 в 1 гр. было одинаковым при нормальном и повышенном уровне ТГ. Во 2 и 3 гр. со стенозом КА 21–70% и >70% при повышенном уровне ТГ по сравнению с нормальным уровнем ТГ в сыворотке также обнаружено более низкое содержание подфракций ЛПП – ЛППВ и ЛППА и подфракции ЛНП – крупных частиц ЛНП1. Это, вероятно, также может быть обусловлено более низкой активностью липопротеинлипазы. При этом оказались более высокими доли ЛНП2 и субфракций мелких плотных частиц ЛНП3, что может быть связано с активацией другого фермента, гидролизующего ТГ – печеночной липазы.

Обращает на себя внимание тот факт, что обнаруженные различия – более высокие доли мелких плотных частиц ЛНП при повышенном уровне в крови ТГ – проявляются только при выраженных поражениях КА.

В литературе описана связь между повышенным уровнем ТГ, сопряженным со сдвигом субфракцион-

ного спектра ЛНП в сторону накопления мелких субфракций, с одной стороны, и проявлениями нарушений метаболизма глюкозы, с другой [4]. Для того чтобы выяснить, имеется ли связь нарушений липидного профиля в виде ГТГ и наличия мелких плотных частиц ЛНП с ИР и хроническим воспалением, и зависит ли она от ст. поражения КА, у обследованных пациентов были определены уровень вЧСРБ и показатели инсулин-зависимой утилизации глюкозы клетками. Согласно полученным данным, уровень вЧСРБ оказался выше в 3 гр. больных с наиболее выраженными стенозами КА по сравнению со 2 гр. — $9,1 \pm 11,61$ vs $3,4 \pm 6,24$ мг/л; ($p < 0,05$). Это согласуется с данными о том, что умеренно повышенный уровень вЧСРБ является маркером хронического вялотекущего воспаления, характерного для атеросклероза [15]. У пациентов с наибольшей ст. поражения КА (3 гр.) при одном и том же уровне инсулина обнаружена более высокая концентрация глюкозы по сравнению с лицами со стенозом КА 0–20% (1 гр.): $6,3 \pm 2,10$ vs $5,5 \pm 0,60$ ммоль/л ($p < 0,05$), и выявлена тенденция к более высокому индексу ИР НОМА-IR — $4,4 \pm 4,53$ vs $2,8 \pm 2,64$ ($0,1 < p < 0,05$). Выявленные различия в концентрации глюкозы и индекса ИР в гр. пациентов с разной ст. поражения КА свидетельствуют о сниженной утилизации глюкозы в гр. с наибольшим поражением КА; это согласуется с данными исследований о том, что ФР развития КБС является не только клинически явный сахар-

ный диабет (СД), но и бессимптомные, скрытые нарушения углеводного обмена [16].

В заключение следует отметить, что для характеристики спектра липопротеинов, в т. ч. ЛНП, используют различные методы, включая ультрацентрифугирование в градиенте солевой плотности, электрофорез в градиентном полиакриламидном геле, ядерный магнитный резонанс [17–19]. Однако применение этих методов в клинических целях затруднено, т. к. требуется дорогостоящее оборудование и реактивы, а также длительное время для выполнения анализов. В настоящее время разработан метод электрофореза высокого разрешения при использовании готовых трубочек с полиакриламидным гелем [20], позволяющий разделить не только фракции отдельных классов липопротеинов, но и их субфракции, в т. ч. и субфракции ЛНП, по размеру и заряду частиц (Липопринт ЛНП система).

Таким образом, полученные данные при исследовании субфракционного спектра липопротеинов с использованием “Липопринт-системы” у пациентов с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом позволили выявить связь мелких плотных частиц ЛНП со ст. стенозов КА и уровнем в крови ТГ, а также ФР КБС такими, как вЧСРБ и показатели углеводного обмена. Иными словами, сочетание повышенного уровня ТГ со значительным количеством мелких плотных частиц ЛНПЗ может рассматриваться как дополнительный фактор и маркер высокой степени поражения КА.

Литература

- National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Third Panel III) *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
- Diagnostics and correction of a lipid exchange with the purpose of prevention and atherosclerosis treatment. Russian guidelines (Vth ed.) M 2012. Committee of Russian Cardiology Society experts. *Russ J Cardiol* 2012; 4: 32 p. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). М 2012. Комитет экспертов РКО. Российский кардиологический журнал 2012; 4 (Приложение № 1): 32 с.
- Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 2–7.
- Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43: 1363–79.
- Kwiterovich PO, Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002; 90 (8A): 30i–47.
- Kathiresan S, Orvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 113: 20–9.
- Toft-Petersen AP, Tilsted HH, Aaroe J, et al. Small dense LDL particles – a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case-control study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 21–7.
- Koba S, Yokota Y, Hirano T, et al. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15 (5): 250–60.
- Oravec S., Dukat A., Gavornik P., et al. Atherogenic normolipidemia – a new phenomenon in the lipoprotein profile of clinically healthy subjects. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32 (3): 317–321.
- Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC* 2011; 58: 364–74.
- Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 13F–6.
- Kannel WB, Vassan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24 (4): 345–50.
- Koba S, Hirano T, Kondo T, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. *Am Heart J* 2002; 144: 1026–35.
- Gazi IF, Filippatos TD, Tsimihodimos V, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype is a predictor of elevated levels of small, dense LDL cholesterol. *Lipids* 2006; 41 (7): 647–54.
- Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 35: 2599–610.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
- Chung M, Lichtenstein AH, Ip S, et al. Comparability of methods for LDL subfraction determination: A systematic review. *Atherosclerosis* 2009; 205: 342–8.
- Varady KA, Lamarche B. Lipoprint adequately estimates LDL size distribution, but not absolute size, versus polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Lipids* 2011; 46 (12): 1163–7.
- Banuls C, Bellod L, Jover A, et al. Comparability two different polyacrylamide gel electrophoresis methods for the classification of LDL pattern type. *Clin Chim Acta* 2012; 413 (1–2): 251–7.
- Hoefner DM, Hodel SD, O’Brein JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem* 2001; 47 (2): 266–74.

Роль генетических факторов в развитии резистентности к клопидогрелу у больных, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства

Мацкеплишвили С. Т.¹, Прохорчук Е. Б.², Арутюнова Я. Э.¹, Кокшенева И. В.¹, Шахназарян Л. С.¹, Сандухадзе Б. Р.¹, Скрыбин К. Г.², Мелерзанов А. В.³, Бузиашвили Ю. И.¹

¹Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН; ²Центр "Биоинженерия" РАН; ³Московский Физико-технический институт. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязи генетического полиморфизма с развитием "резистентности" к клопидогрелу у пациентов, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. Обследованы 84 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым в плановом порядке проводились ЧКВ. Динамический контроль агрегационной способности тромбоцитов проводился с помощью световой агрегометрии на аппарате – 2-канальный лазерный анализатор "Biola-230LA". Проведен анализ вклада полиморфных аллелей генов: CYP2C19 (rs4244285*2, rs4986893*3, rs28399504*, rs56337013*5, rs12248560*17); CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480); CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2, rs776746); CYP1A2 (rs762551) в развитие недостаточного подавления агрегационной способности тромбоцитов на фоне приема стандартных доз двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ).

Результаты. Выявлены статистически значимые различия частот генотипов пациентов для полиморфизма CYP2C19 rs4244285 (2*) за счет увеличения частоты генотипов GA и AA и уменьшения частоты "дикого" генотипа GG ($X^2=11,7$ p=0,003). Отмечена ассоциация генотипа GA с развитием недостаточного

снижения степени агрегации тромбоцитов в ответ на прием клопидогрела в стандартной дозировке 75 мг в сочетании с 300 мг ацетилсалициловой кислоты (ОШ=6,27; 95%ДИ=1,8–21,69). При анализе других генетических полиморфизмов (CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480); CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2, rs776746); CYP1A2 (rs762551)) значимые различия отсутствовали.

Заключение. Степень агрегации тромбоцитов у пациентов, получающих ДАТ, взаимосвязана с генетическим статусом. Изучение полиморфизма соответствующих генов может облегчить подбор схемы лечения у пациентов с "резистентностью" к клопидогрелу, при этом необходимость дополнительной коррекции схем антиагрегантной терапии, в первую очередь, определяется у лиц с полиморфизмом гена CYP2C19*2.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, резистентность, полиморфизм.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 21-25
Поступила 17/06–2013
Принята к публикации 02/07–2013

Role of genetic factors in the development of clopidogrel resistance among patients referred for percutaneous coronary interventions

Matskeplishvili S. T.¹, Prokhorchuk E. B.², Arutyunova Ya. E.¹, Koksheneva I. V.¹, Shakhnazaryan L. S.¹, Sandukhadze B. R.¹, Skryabin K. G.², Melerzanov A. V.³, Buziashvili Yu. I.¹

¹A. N. Bakoulev Centre for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences; ²Bioengineering Centre, Russian Academy of Sciences; ³Moscow Physico-Technical Institute. Moscow, Russia

Aim. To study the associations between genetic polymorphisms and the development of clopidogrel resistance in patients referred for percutaneous coronary interventions (PCI).

Material and methods. The study included 84 patients with coronary heart disease (CHD), who underwent planned PCI. Dynamic assessment of platelet aggregation was performed using light transmission aggregometry method (two-channel laser analyser Biola-230LA). The role in the development of inadequate suppression of platelet aggregation during the standard-dose dual antiplatelet therapy (DAT) was investigated for the following genes and polymorphic alleles: CYP2C19 (rs4244285*2, rs4986893*3, rs28399504*, rs56337013*5, and rs12248560*17); CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480);

CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2 and rs776746); and CYP1A2 (rs762551).

Results. The two study groups demonstrated a statistically significant difference in the prevalence of CYP2C19 rs4244285 (2*) polymorphisms, with an increase in GA and AA genotypes and a reduction in the "wild" GG genotype ($X^2=11,7$; p=0,003). The GA genotype was associated with inadequate suppression of platelet aggregation in patients receiving clopidogrel (75 mg/d) and aspirin (300 mg/d; odds ratio 6,27; 95% confidence interval 1,8–21,69). No significant inter-group differences were observed for other polymorphisms (CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480); CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2, rs776746); and CYP1A2 (rs762551)).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: 8 (925) 838-03-58; (499) 414-77-55

e-mail: iko83@mail.ru

[Мацкеплишвили С. Т.¹ – д. м. н., с. н. с. клинико-диагностического отделения, Прохорчук Е. Б.² – д. б. н., руководитель лаборатории геномики и эпигеномики позвоночных, Арутюнова Я. Э.^{1*} – аспирант отделения, Кокшенева И. В.¹ – д. м. н., с. н. с. отделения, Шахназарян Л. С.¹ – к. м. н., врач отделения, Сандухадзе Б. Р.¹ – к. м. н., врач отделения клинико-диагностического отделения, Скрыбин К. Г.² – академик РАН и РАСХН, проф., директор, Мелерзанов А. В.³ – к. м. н. декан факультета биологической и медицинской физики, Бузиашвили Ю. И.¹ – профессор, академик РАМН, руководитель отделения, заместитель директора по научной работе].

Conclusion. The degree of platelet aggregation in patients on DAT is related to their genetic status. The assessment of genetic polymorphisms can facilitate the choice of optimal therapeutic strategies in clopidogrel-resistant patients. Patients with the CYP2C19*2 polymorphism are in particular need for an additional correction of the antiaggregant treatment scheme.

Key words: coronary heart disease, percutaneous coronary interventions, resistance, polymorphism.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 21-25

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) определяет постоянное совершенствование методов лечения различных форм этой патологии. Рост эффективности интервенционных вмешательств на фоне расширения показаний к ним определяет дальнейшее внедрение их в практику здравоохранения в развитых странах мира. С тех пор, как коронарное стентирование стало входить в практику, усовершенствовалась техника процедуры, стали использоваться препараты, уменьшающие риск развития неблагоприятных последствий в пери- и послеоперационном периодах [1], а тромбоциты стали главной мишенью влияния этих лекарственных средств. Для снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, пациентам со стабильными формами ИБС после имплантации интракоронарных стентов рекомендован прием двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) – комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела.

Первая действует посредством необратимого ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) с последующим снижением образования тромбоксана А₂. Антитромбоцитарный эффект клопидогрела осуществляется в результате действия на P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, посредством этого предупреждается развитие целого каскада реакций, влияющих на P_{1b} рецепторы и изменяющих их аффинитет к фибриногену и фактору Виллебранда [2].

Клопидогрел является пролекарством. В его превращении в активный метаболит участвуют различные печеночные изоферменты микросомального окисления (CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4), но главным образом – цитохром CYP2C19, при этом вариант CYP2C19*1 кодирует функционально полноценный вариант белка. Накапливается все больше информации о генетической составляющей регуляции данных процессов и влиянии генетических факторов на развитие резистентности к приему клопидогрела.

Понятие “резистентность к клопидогрелу” используется для обозначения отсутствия ответа аденозиндифосфат (АДФ) -индуцированной агрегации тромбоцитов (АгТ) на фоне стандартной терапии клопидогрелом.

В связи с этим, целью исследования являлось изучение взаимосвязи генетического полиморфизма с развитием “резистентности” к клопидогрелу.

Материал и методы

Клиническая характеристика больных

Обследованы 84 пациента с ИБС, которым в плановом порядке проводились чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Срок наблюдения больных составил 6 мес. Все пациенты принимали ДАТ: стандартная схема приема – АСК 300 мг/сут. + клопидогрел 75 мг/сут. 3–5 сут. до проведения операции стентирования коронарных артерий (КА). При недостаточном снижении степени (ст.) АгТ проводили коррекцию схемы терапии – устранение межлекарственных взаимодействий (аторвастатин, омега-3) и увеличение дозы клопидогрела до 150 мг/сут.

Пациенты были разделены на две группы (гр.) в зависимости от ст. снижения агрегационной способности тромбоцитов в ответ на прием антиагрегантных препаратов: 1 гр. (n=34) – с недостаточной реакцией на прием стандартной схемы антиагрегантной терапии; 2 гр. (n=50) – с оптимальным ответом на прием стандартной схемы ДАТ.

Сравнительная клиническая характеристика пациентов двух гр. представлена в таблице 1. По возрастным показателям, тяжести коронарной и сердечной недостаточности (СН), количеству перенесенных инфарктов миокарда (ИМ) пациенты двух гр. достоверно не различались. Объемные показатели левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, количество пораженных КА и количество имплантированных стентов у 1 больного были сопоставимы в двух гр.

Оценка агрегационной способности тромбоцитов

АгТ оценивалась с помощью световой агрегометрии на 2х-канальном лазерном анализаторе “Viola-230LA”. При этом оценивали спонтанную АгТ, а также индуцированную 0,1, 1, и 5 моль АДФ. Понятие “резистентности к клопидогрелу” применялось при снижении АгТ менее чем на 10% от нижней границы установленной нормы: спонтанная – 1,4 у. е.; индуцированная 0,1 моль

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных

Клинические признаки	Гр. 1	Гр. 2
Количество пациентов (n)	34	50
Возраст, среднее (лет)	56,2 ± 2,8	58,7 ± 3,1
III–IV ФК стенокардии	100%	100%
Перенесенные ИМ в анамнезе	67%	62%
ХСН I–II ФК (NYHA)	17%	16%
КСО (мл)	68,2 ± 3,32	70,6 ± 5,32
КДО (мл)	133,2 ± 5,0	155,3 ± 15,8
ФВ	53,9 ± 1,16	52,9 ± 0,97
Количество имплантированных стентов, (среднее)	2,1 ± 0,21	1,96 ± 0,19
Артериальная гипертензия	70%	75%
Сахарный диабет	25%	22%
МФА	17%	14,8%
МФА	11%	12%
Заболевания почек	47%	43%
Курение		

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, КСО – конечно-диастолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, МФА – мультифокальный атеросклероз.

Таблица 2

Распределение генотипов исследуемых генных полиморфизмов в двух гр. пациентов

Ген/полиморфизм	1 гр.	2 гр.	χ^2 , p	ОШ, 95% ДИ
CYP2C19 rs4244285 (2*)	GG- 21 (62%)	GG- 46 (92%)	$\chi^2=11,7$ p=0,003	нд
	GA- 12 (35%)	GA- 4 (8%)		ОШ=6,27 ДИ=1,8–21,69
	AA- 1 (3%)	AA- 0		ОШ=4,52 ДИ=0,18–114,36
CYP2C19 rs12248560 (17*)	CC-21 (62%)	CC-29 (58%)	$\chi^2=0,19$ p=0,91	нд
	CT-11 (32%)	CT-17 (34%)		нд
	TT-2 (6%)	TT-4 (8%)		нд
CYP2C19 (3*) (rs4986893)	GG-34 (100%)	GG-46 (92%)	$\chi^2=2,86$ p=0,24	нд
	GA-0	GA-3 (8%)		нд
	AA-0	AA-0		нд
CYP2C19 (rs28399504)	AA-34 (100%)	AA-50 (100%)	$\chi^2=0,001$ p=1,0	нд
	GA-0	GA-0		нд
	GG-0	GG-0		нд
CYP2C19 (rs56337013) (5*)	GG-34 (100%)	GG-50 (100%)	$\chi^2=0,001$ p=1,0	нд
	GA-0	GA-0		нд
	AA-0	AA-0		нд
CYP2C9 (rs1057910)	AA-32 (82%)	AA-43 (88%)	$\chi^2=0,53$ p=0,77	нд
	AC-6 (18%)	AC-6 (12%)		нд
	CC-0	CC-0		нд
CYP2C9 rs1057910	CC-27 (79%)	CC-38 (76%)	$\chi^2=0,73$ p=0,69	нд
	CT-7 (21%)	CT-11 (22%)		нд
	TT-0	TT-1 (2%)		нд
CYP3A4 (rs2242480)	GG-27 (79%)	GG-41 (82%)	$\chi^2=0,09$ p=0,96	нд
	GA-7 (21%)	GA-9 (8%)		нд
	AA-0	AA-0		нд
CYP1A2 (rs762551)	AA-17 (50%)	AA-21 (42%)	$\chi^2=0,26$ p=0,61	нд
	AC-14 (41%)	AC-25 (50%)		нд
	CC-3 (9%)	CC-4 (8%)		нд
CYP3A5 (rs776746)	GG-23 (68%)	GG-33 (66%)	$\chi^2=0,01$ p=0,9	нд
	GA-7 (21%)	GA-11 (22%)		нд
	AA-4 (11%)	AA-6 (12%)		нд
CYP3A5 (rs28365083)	CC-34 (100%)	CC-50 (100%)	$\chi^2=0,001$ p=1,0	нд
	CA-0	CA-0		нд
	AA-0	AA-0		нд
CYP2B6 (rs3211371)	AA-13 (38%)	AA-25 (50%)	$\chi^2=2,38$ p=0,2	нд
	GA-20 (59%)	GA-25 (50%)		нд
	GG-1 (3%)	GG-0		нд

АДФ – 1,9 у. е.; индуцированная 1,0 μ моль АДФ – 5,5 у. е.; индуцированная 5,0 μ моль АДФ – 50%.

Забор крови у всех пациентов производили из периферической вены на следующих этапах: исходно – перед проведением коронарной ангиопластики; 1 точка – через 24 ч после дилатации и имплантации стента; 2 точка – через 10 сут. после стентирования; 3, 4, 5 точки – через 1, 3, 6 мес. после эндоваскулярного вмешательства, соответственно.

Способность к образованию агрегатов малых размеров (3–100 клеток) оценивали по спонтанной АгТ и агрегации, индуцированной 0,1 и 1,0 μ моль АДФ. Способность к образованию агрегатов среднего и большого размеров (>100 клеток) оценивали в обеих гр. по агрегации, индуцированной 5,0 μ моль АДФ.

Генотипирование. Всем пациентам проведено генотипирование следующих генов: CYP2C19 (rs4244285*2, rs4986893*3, rs28399504*, rs56337013*5, rs12248560*17); CYP2C9 (rs1057910*3); CYP3A4 (rs2242480); CYP2B6 (rs3211371 (5*)); CYP3A5 (rs28365083*2, rs776746); CYP1A2 (rs762551). дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из слюны.

В обеих гр. пациентов также учитывались разнообразные клинические факторы: артериальное давление (АД),

глюкоза крови, принимаемые препараты других фармакологических классов и т. д.

Статистический анализ. Результаты были обработаны при помощи статистической программы GraphPadInStat 7.0. Для проверки соответствия распределения частот генотипов в двух гр. использовали модифицированный критерий χ^2 (p) и отношения шансов (ОШ). Данные считались статистически достоверными при значении p<0,05. При ОШ=1 – ассоциации нет, при ОШ<1 имеется отрицательная ассоциация, при ОШ >1 – положительная ассоциация.

Результаты

Динамика агрегации тромбоцитов за период наблюдения в двух гр. больных

Показатели агрегационной способности тромбоцитов в двух гр. больных различались на всех этапах наблюдения, в первой они были достоверно выше. Исходно до выполнения ЧКВ: показатели спонтанной АгТ – 1,28±0,05 у. е. и 1,15±0,03 у. е. (p=0,02); на разведении 0,1 мМоль АДФ – 1,88±0,1 у. е. и 1,49±0,08 у. е. (p=0,03); на разведении 1 мМоль

АДФ – $5,11 \pm 0,3$ у. е. и $3,29 \pm 0,29$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $44,0 \pm 1,72\%$ и $32,7 \pm 1,6\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

На 2 сут. после эндоваскулярного вмешательства показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,7 \pm 0,1$ у. е. и $1,29 \pm 0,07$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,7 \pm 0,16$ у. е. и $1,81 \pm 0,11$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 1 мМоль АДФ – $6,87 \pm 0,3$ у. е. и $3,53 \pm 0,39$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $49,2 \pm 1,72\%$ и $33,6 \pm 1,5\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

На 10 сут. после эндоваскулярного лечения показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,44 \pm 0,08$ у. е. и $1,14 \pm 0,04$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,7 \pm 0,16$ у. е. и $1,81 \pm 0,11$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 1 мМоль АДФ – $6,87 \pm 0,3$ у. е. и $3,33 \pm 0,39$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $43,2 \pm 1,73\%$ и $32,6 \pm 1,5\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

Через 1 мес. после эндоваскулярного лечения показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,36 \pm 0,05$ у. е. и $1,18 \pm 0,04$ у. е. ($p=0,02$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,03 \pm 0,06$ у. е. и $1,43 \pm 0,06$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 1 мМоль АДФ – $5,79 \pm 0,3$ у. е. и $3,14 \pm 0,26$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $39,2 \pm 1,27\%$ и $32,9 \pm 1,52\%$ ($p=0,004$) в 1 и 2 гр., соответственно.

Через 3 мес. после эндоваскулярного лечения показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,36 \pm 0,05$ у. е. и $1,05 \pm 0,02$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,09 \pm 0,08$ у. е. и $1,36 \pm 0,05$ у. е. ($p=0,01$); на разведении 1 мМоль АДФ – $5,36 \pm 0,31$ у. е. и $2,34 \pm 0,15$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $40,7 \pm 1,76\%$ и $27,9 \pm 1,9\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

Через 6 мес. после эндоваскулярного лечения показатели АгТ: показатели спонтанной АгТ – $1,32 \pm 0,07$ у. е. и $1,08 \pm 0,03$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 0,1 мМоль АДФ – $2,0 \pm 0,12$ у. е. и $1,44 \pm 0,06$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 1 мМоль АДФ – $5,85 \pm 0,47$ у. е. и $2,81 \pm 0,28$ у. е. ($p=0,0001$); на разведении 5 мМоль АДФ – $47,2 \pm 2,09\%$ и $34,5 \pm 1,88\%$ ($p=0,0001$) в 1 и 2 гр., соответственно.

Анализ полиморфизма генов метаболизма клопидогрела в двух гр. больных

Распределение генотипов анализируемых полиморфизмов генов в двух гр. представлено в таблице 2. Выявлены статистически значимые различия частот генотипов для полиморфизма CYP2C19 (2*) за счет увеличения частоты генотипов GA и AA и уменьшения частоты “дикого” генотипа GG ($X^2=11,7$ $p=0,003$). Выявлена ассоциация генотипа GA с развитием недостаточного снижения ст АгТ в ответ на прием клопидогрела в стандартной дозировке 75 мг в сочетании с 300 мг АСК (ОШ=6,27; 95% доверительный интервал (ДИ) =1,8–21,69).

При анализе других генетических полиморфизмов значимых различий между двумя гр. не выявлено.

Таким образом, ст АгТ у пациентов, получающих ДАТ, может быть взаимосвязана с генетическим статусом. Изучение полиморфизма соответствующих генов может облегчить подбор схемы лечения у пациентов с “резистентностью” к клопидогрелу, и необходимость дополнительной коррекции схем антиагрегантной терапии связана с полиморфизмом гена CYP2C19 2*.

Обсуждение

Адекватная ДАТ, состоящая из АСК и клопидогрела является основой успеха ЧКВ при ИБС. При этом АСК в дозах >75 мг 1 раз в сут. подавляет активность ЦОГ до приемлемого уровня практически у всех пациентов, в то время как эффект клопидогрела зависит от многих факторов, в первую очередь от генетического статуса пациента.

После приема *per os* ~ 50% клопидогрела быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте при участии трансмембранного белка переносчика, кодируемого геном ABCB1. После этого он биотрансформируется в печени. 85% клопидогрела подвергается эстеразной инактивации и, образовав неактивное производное, которое выводится из организма с мочой и калом. Однократный прием 300 мг препарата *per os* позволяет достичь максимального эффекта через 2 ч, стабильный уровень блокады P2Y12 АДФ-рецепторов сохраняется на протяжении 48 ч. Период полувыведения составляет 7–8 ч после приема. На фоне приема суточной дозы в 75 мг максимальный эффект достигается через 4–7 сут. Его активный метаболит (15% абсорбированного препарата) SR 26334 [3] представляет собой тиольное производное, которое образуется путем двухэтапного окисления клопидогрела в гепатоцитах [4].

По данным некоторых авторов [11] лишь на 14 сут действие клопидогрела в крови полностью нивелируется. Это объясняется, вероятно, тем фактом, что клопидогрел блокирует рецепторы не только на тромбоцитах, но и на их предшественниках мегакариоцитах, срок созревания которых до момента продукции зрелых форменных элементов составляет 14 сут. При длительном (≥ 1 год) приеме клопидогрела его антиагрегантное действие не ослабевает [5].

В последние годы все шире изучается вопрос о генетически обусловленном недостаточном фармакологическом ответе на прием клопидогрела. Полученная в настоящем исследовании ассоциация функционально дефектных аллелей 2* гена CYP2C19 с недостаточным снижением ст АгТ в ответ на прием клопидогрела в стандартной дозировке 75 мг в сочетании с 300 мг АСК согласуется с данными других исследователей [6–8].

Нарушение биоактивации клопидогрела может приводить к тому, что содержание его активного метаболита в плазме не достигает эффективной концентрации, и, как следствие, у пациентов не наблюдается никакого терапевтического эффекта [6–8, 10]. Результаты генотипирования пациентов с неадекватным снижением АгТ, полученные в ходе исследования, подтверждают гипотезу о том, что аллельные варианты гена *CYP2C19* вносят основной вклад в развитие резистентности к клопидогрелу.

Вышеуказанные наблюдения отражены в международных рекомендациях ААСФ/АНА 2012 по медицинскому применению клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, в соответствии с которыми фармакогенетическое тестирование по *CYP2C19* может использоваться для выбора терапевтической стратегии (Класс рекомендаций Ib) [9].

В последние годы появились новые препараты, блокирующие P2Y12 рецепторы тромбоцитов. На сегодняшний день практическое применение получили производное тиенопиридина прасугрел и прямой конкурентный обратимый блокатор рецептора P2Y12 тикагрелор. Эти лекарственные средства в значительно

большей ст, чем принятые дозы клопидогрела, угнетают АгТ и характеризуются меньшей частотой выявления больных с пониженной реакцией на лечение. Возможно, это объясняется отсутствием влияния некоторых генетических факторов. Как известно, прасугрел, являясь пролекарством, для активизации подвергается меньшему числу реакций, а значит при участии меньшего количества представителей системы цитохрома. Что касается тикагрелора, то это прямой ингибитор P2Y12 рецепторов, являясь активным веществом, не требует дополнительной биотрансформации [11].

Выводы

Ст АгТ у пациентов, получающих ДАТ, взаимосвязана с генетическим статусом. Изучение полиморфизма соответствующих генов может облегчить подбор схемы лечения у пациентов с “резистентностью” к клопидогрелу, при этом необходимость дополнительной коррекции схем антиагрегантной терапии (исключение возможных межлекарственных взаимодействий и увеличение дозы клопидогрела до 150 мг в сут.), в первую очередь, определяется у лиц с полиморфизмом гена *CYP2C19*2*.

Литература

1. Fuster V. Falherapeutic intervention. *Thrombosis and Hemostasis* 1997; 78 (1): 247–55.
2. Mazurov AV. Physiology and pathology of platelets. Moscow “Literro” 2011; 346 p. Russian (Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. Москва “Литерро” 2011; 346 с).
3. Pavlova TV, Dupliakov DV. Outstanding issues clopidogrel with acute ischemic heart disease. Effective drug treatment in cardiology and angiology 2010; 2: 44–9. Russian (Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Нерешенные вопросы применения клопидогрела при обострении ишемической болезни сердца. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии 2010; 2: 44–9).
4. Savi P, Combalbert J, Gaich C, et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450–1A. *Thromb Haemost* 1994; 72 (2): 313–7.
5. Saw J, Madsen EH, Chan S, et al. The ELAPSE (Evaluation of Long–Term Clopidogrel Antiplatelet and Systemic Anti–Inflammatory Effects) study. *JACC* 2008; 52 (23): 1826–33.
6. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of *CYP2C19* and *CYP2C9* affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2429–36.
7. Young-Hoon Jeong, MD, In-Suk Kim, Yongwhi Park, MD, et al. Carriage of Cytochrome 2C19 Polymorphism Is Associated With Risk of High Post-Treatment Platelet Reactivity on High Maintenance-Dose Clopidogrel of 150 mg/day. *JACC Intv* 2010; 3 (7): 731–41.
8. Collet JP, Hulot JS, Anzaha G. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *JACC Intv* 2011; 4: 392–402.
9. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients UF/NSTEMI (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the AACF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2012; 126: 875–910.
10. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P4502C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244–7.
11. Sumarokov AB, Burachkovskaya LB. The use of thienopyridines in patients with atherosclerotic lesions of the arteries. Guide for Physicians/ Moscow/ 2012; p10. Russian (Сумароков А. Б., Бурячковская Л. Б. Применение тиенопиридинов в лечении больных с атеросклеротическим поражением артерий. Руководство для врачей. Москва 2012; 10 с).

Риск развития повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом и высоким уровнем Д-димера в плазме крови

Панина А. В.^{1*}, Пучиньян Н. Ф.¹, Довгалецкий Я. П.², Фурман Н. В.¹,
Долотовская П. В.¹, Малинова Л. И.¹

¹ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского». Саратов, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь уровня Д-димера плазмы крови и возможного риска развития тромботических осложнений у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В исследование были включены 70 пациентов в возрасте 34–88 лет, находившихся на лечении в отделении неотложной кардиологии с диагнозом ОКС.

Результаты. За период наблюдения тромботические осложнения были зафиксированы у 12 (17%) пациентов. У 3 пациентов течение инфаркта миокарда осложнялось рецидивом, у 9 была зафиксирована повторная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Пациенты были разделены на 4 квартиля в зависимости от уровня Д-димера: 25% – 136 нг/мл, МЕ=1250 нг/мл, 75% – 2930 нг/мл. Повышенный уровень Д-димера плазмы крови, соответствующий 3 квартилю распределения, у пациентов, перенесших ОКС, ассоциируется с повышением риска развития повторных тромботических событий в ~ 1,5 раза.

Заключение. Уровень Д-димера плазмы крови может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений у больных, перенесших ОКС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеротромбоз, Д-димер, высокий коронарный риск.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 26-31

Postupila 25/10–2012

Принята к публикации 16/12–2012

Risk of recurrent thrombotic events in patients with acute coronary syndrome and high plasma levels of D-dimer

Panina A. V.^{1*}, Puchinyan N. F.¹, Dovgalevskiy Ya.P.², Furman N. V.¹, Dolotovskaya P. V.¹, Malinova L. I.¹

¹Saratov Research Institute of Cardiology; ²V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Aim. To study the association of plasma D-dimer levels and the risk of thrombotic events in patients hospitalised with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 70 patients, aged 34-88 years, who were admitted to the Acute Coronary Care Unit with the ACS diagnosis.

Results. During the follow-up period, thrombotic events were registered in 12 patients (17%). Three patients with myocardial infarction (MI) suffered recurrent MI. Nine patients were rehospitalised with the unstable angina (UA) diagnosis. All participants were divided into quartiles by the

levels of D-dimer (25% percentile 136 ng/ml; median 1250 ng/ml; and 75% percentile 2930 ng/ml). High plasma levels of D-dimer (third quartile) were associated with a 1,5-fold increase in the risk of recurrent thrombotic events among ACS patients.

Conclusion. In ACS patients, plasma D-dimer levels could be regarded as one of the additional risk factors of thrombotic events.

Key words: coronary heart disease, atherothrombosis, D-dimer, high coronary risk.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 26-31

Считают доказанным, что уровень Д-димера в плазме крови непосредственно отражает наличие атеросклеротического поражения сосудов, а его количественное значение коррелирует с выраженностью атеросклероза. Индивидуальные отличия в уровне повышения Д-димера у некоторых больных могут быть объяснены раз-

ной степенью (ст.) активности системы фибринолиза [1].

Существуют данные, что оценка уровня Д-димера плазмы крови может иметь определенное значение для установления риска инфаркта миокарда (ИМ) в популяции относительно здоровых людей [2–5] и даже свидетельствовать о наличии ишемиче-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: 8 (917) 210-00-00

e-mail: arina-new2010@yandex.ru

[Панина А. В.^{1*} – аспирант, Пучиньян Н. Ф.¹ – к. м.н., н. с. лаборатории атеросклероза и ишемической болезни сердца, Довгалецкий Я. П.² – д. м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Фурман Н. В.¹ – к. м.н., зав. лабораторией неотложной кардиологии, Долотовская П. В.¹ – к. м.н., н. с. лаборатории неотложной кардиологии, Малинова Л. И.¹ – д. м.н., зав. лабораторией атеросклероза и ишемической болезни сердца].

ской болезни сердца (ИБС) [6, 7]. Повышенный уровень Д-димера может определяться также у родственников (первой степени родства) больных с верифицированной ИБС [8, 9].

В ряде работ продемонстрировано, что повышенный уровень Д-димера у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), ассоциируется с повышенным риском осложнений и развития повторных тромботических событий [7, 10].

Однако окончательно вопрос о пользе определения уровня Д-димера у больных, госпитализированных по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), не решен. Обладая средними значениями чувствительности и специфичности, Д-димер может быть полезным в диагностике риска тромбэмболических осложнений (ТЭО) у госпитализированных больных с различными ССЗ, но требуется дальнейшее накопление данных [11].

Цель исследования — изучить взаимосвязь уровня Д-димера плазмы крови и возможного риска развития тромботических осложнений у больных, госпитализированных с ОКС.

Материалы и методы

В исследование были включены 70 пациентов (56 мужчин и 14 женщин) в возрасте 34–88 лет (средний возраст $62,4 \pm 11,1$), находившихся на лечении в отделении неотложной кардиологии с диагнозом ОКС (таблица 1).

Критерии включения: ОКС не позднее 24 ч от момента развития ангинозного приступа; возраст >18 лет.

Критерии исключения: прием нестероидных противовоспалительных средств в течение последних 30 сут. (кроме аспирина в дозе 75–325 мг, назначенного для вторичной профилактики ИБС), большие и малые хирургические вмешательства в течение последней нед., злокачественные парапротеинемии, семейные или индивидуальные случаи нарушения свертываемости крови, содержание тромбоцитов $\leq 150 \cdot 10^3/\text{л}$ или $\geq 450 \cdot 10^3/\text{л}$, концентрация гемоглобина (Hb) <95 мг/л, миелопролиферативные нарушения или случаи гепарин-индуцированной тромбоцитопении, сахарный диабет (СД) в стадии декомпенсации.

У 17 (24,28%) пациентов, поступивших по поводу ОКС, в анамнезе отмечался перенесенный ИМ. 25 (35,71%) пациентам ранее уже назначалась антитромбоцитарная терапия, и они ее принимали.

У ряда пациентов выявлены клинические состояния, которые можно расценивать как факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО). 28 (40%) пациентов являлись на момент включения в исследование курильщиками, у 42 (60%) была диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 23 (32,85%) — гиперхолестеринемия (ГХС), у 7 (10%) — СД.

По результатам клинического обследования, 15 пациентам выставлен диагноз нестабильной стенокардии (НС), 15 пациентам — ИМ \downarrow ST, 40 пациентам — ИМ \uparrow ST.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось стандартное клиническое обследование [12, 13] с определением дополнительно уровня Д-димера плазмы крови спустя 72 ч от момента развития болевого приступа.

Всем пациентам была назначена терапия, соответствующая действующим клиническим рекомендациям [12, 13].

В случае ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС \uparrow ST) проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) препаратами тканевого активатора плазминогена (ТАП): альтеплазой или рекомбинантной проурокиназой.

65 (92,85%) пациентам была назначена антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК), 56 (80%) пациентов получали двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) — АСК+клопидогрел. Антикоагулянтная терапия (АКТ) проводилась 62 (88,57%) пациентам. 64 (91,42%) пациента принимали β -адреноблокаторы (β -АБ), 66 (94,28%) — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и 64 (91,42%) — статины. Ряду пациентов назначались по показаниям диуретики и нитраты.

Индивидуально для каждого пациента рассчитывался прогностический индекс GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Прогностический индекс GRACE учитывает следующие показатели пациентов с ОКС: возраст больных, ст. сердечной недостаточности (СН) при поступлении (класс Killip), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и систолическое артериальное давление (САД) при поступлении, уровень креатинина (Кр), повышение уровня биомаркеров некроза миокарда, смещение сегмента ST на ЭКГ, а также остановку кровообращения в момент поступления. Индекс оценивали в долях вероятности наступления неблагоприятного события — смерти за время пребывания в стационаре или совокупности смертельного исхода и ИМ в течение 12 мес.

Через 12 мес. с момента заболевания устанавливались телефонные контакты с пациентами или с родственниками пациентов. Анализировались случаи возникновения тромботических осложнений: эпизоды НС, ИМ, инсульт (МИ), сердечно-сосудистая смерть.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Анализ полученных данных производился с расчетом средних значений непрерывных величин и их стандартного отклонения. Сравнение между двумя зависимыми выборками проведено с помощью теста Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использован тест Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязи качественных и порядковых признаков в гр. использовались таблицы сопряженности 2x2, определены относительные риски (ОР), повышение относительного риска (ПОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). В качестве метода классификации признаков и прогнозирования тромботических осложнений использовался дискриминантный анализ с построением классификационной матрицы. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

За период наблюдения тромботические осложнения были зафиксированы у 12 (17%) пациентов. У 3 пациентов течение ИМ осложнялось рецидивом, у 9 пациентов зафиксирована повторная госпитализация по поводу НС.

Распределение уровня Д-димера не подчинялось закону нормального распределения (рисунок 1).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных	
Общее количество пациентов, n (%)	70 (100)
Мужчины, n (%)	56 (80)
Женщины, n (%)	14 (20)
ИМ \uparrow ST, n (%)	40 (57,14)
ИМ \downarrow ST, n (%)	15 (21,43)
НС, n (%)	15 (21,43)
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%)	17 (24,8)
Перенесенный МИ, ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (5,7%)
Постоянный прием антитромбоцитарных препаратов, n (%)	25 (35,71)
Курение, n (%)	28 (40)
АГ, n (%)	42 (60)
Гиперлипидемия, n (%)	23 (32,85)
СД, n (%)	7 (10)

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2

Классификационная матрица			
Событие	%	Благоприятный прогноз, (n)	Развитие осложнений, (n)
Предсказанный благоприятный прогноз	100	58	0
Предсказанные осложнения	71	3	9
Всего	97	58	9

У пациентов с ИМ \uparrow ST достоверно чаще регистрировался повышенный уровень Д-димера плазмы крови, по сравнению с пациентами с НС и ИМ \downarrow ST (рисунок 2). Повышенный уровень Д-димера плазмы крови у пациентов с \uparrow ST, по-видимому, связан, во-первых, с большим объемом тромбообразования, а во-вторых, с проведением эффективной ТЛТ, вследствие быстрого лизиса тромба, которая могла приводить к повышению уровня Д-димера [14].

Пациенты были разделены на 4 квартиля в зависимости от уровня Д-димера: 25% – 136 нг/мл, ME=1250 нг/мл, 75% – 2930 нг/мл. 4 квартиль преимущественно составили пациенты с ИМ \uparrow ST, у которых была выполнена ТЛТ.

Было выявлено, что у пациентов, относящиеся к 2 верхним квартилям, чаще развивались тромботические осложнения – 8 событий: 3 рецидива ИМ и 5 эпизода НС – 19,5%, по сравнению с пациентами, отнесенным к нижним квартилям: 4 эпизода НС – 13,8%, – ПОР 0,06 ДИ 95% 0,05–0,07. При этом у 27,8% пациентов с уровнем Д-димера, укладываемым в 3-й квартиль, регистрировались атеротромботические осложнения чаще, чем у пациентов, отнесенных к нижним квартилям – ПОР 0,14; ДИ 95% 0,11–0,18. В то же время, у пациентов, отнесенных к 4-му квартилю, частота осложнений составила 13% (рисунок 3), что, возможно, объясня-

ется ранним пиком уровня Д-димера у этих больных вследствие успешности ТЛТ [14], и сопоставимо с 1-м квартилем уровень тромботических осложнений.

Был проведен дискриминантный анализ и создана классификационная матрица, включающая индивидуальный индекс GRACE и уровень Д-димера (таблица 2). Из 12 развившихся осложнений, по данным дискриминантного анализа удалось предсказать 9 случаев, в то же время у 58 пациентов с предсказанным благоприятным исходом не наблюдалось развития атеротромботических осложнений. Было выявлено, что при использовании выбранных ФР, можно со 100% достоверностью выявить пациентов с благоприятным клиническим прогнозом, и с вероятностью в 75% выявить пациентов с высоким риском тромботических событий.

Обсуждение

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии различных ССО. В патогенезе ишемических болезней органов и систем человеческого организма – ИБС, ишемического МИ, гангрены конечностей и других нарушений кровоснабжения органов и тканей – значительное место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с нарушением целостности интимы, замедление кровотока, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем и нарушение реологических параметров крови. При повреждении эндотелия сосудов различной этиологии происходит формирование тромба и, вследствие этого, критическое сужение просвета сосудов или его полное закрытие – частичная или полная окклюзия [15].

В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов – наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой (АБ) участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия, с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), и “обнажению” коллагена, одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в частности с главным стимулятором адгезии – коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб [16].

Формирующийся в кровеносных сосудах тромб стабилизируется за счет перехода фибриногена в нерастворимый фибрин. В то же время, активируется система фибринолиза, в частности фермент плазмин, который способен лизировать фибриновый каркас тромба. При расщеплении молекул фибрин-полимера образуются более мелкие фрагменты – тримеры, Д-димеры. Д-димер может счи-

таться показателем кругооборота фибрина в крови. У здоровых людей концентрация Д-димера не превышает 500 нг/мл. Избыток Д-димера свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина [17].

При атеросклерозе и ИБС происходит формирование внутрисосудистых тромбов, поэтому очень часто у больных ИБС отмечается повышенный уровень факторов свертывания крови: протромбин, фибриноген, фактор Виллебранда, активатор плазминогена [18]. В то же время, при условии нормального функционирования фибринолитической системы, постоянно должны идти и процессы разрушения фибрина и образования фрагментов фибрин-полимера.

В исследовании CHS (Cardiovascular Health Study) анализировались влияние показателей активации фибринолиза – Д-димер, ингибитор активации плазминогена, комплекс плазмин-антиплазмин, на риск развития ИМ. На основе наблюдения за группой здоровых лиц >65 лет (n=5201), период наблюдения 2,4 г.), удалось установить, что повышенный уровень Д-димера являлся независимым предиктором развития ИМ или внезапной коронарной смерти [5]. Повышение уровня Д-димера >120 нг/мл увеличивало риск ИМ/внезапной смерти в 2,5 раза.

При этом в исследуемой гр. уровень Д-димера никак не был связан с другими ФР, в частности с маркерами воспаления, отсутствовали половые различия в его распределении [5].

В исследовании PHS (Physicians Health Study), при наблюдении за гр. здоровых молодых мужчин в течение 60,2 мес., повышенный уровень Д-димера ≥ 107 нг/мл ассоциировался с увеличением риска будущего ИМ в 2,02 раза, что дало авторам исследования основание предположить, что уровень Д-димера может являться независимым предиктором развития тромботических событий [19].

В ходе проведенных исследований практически здоровых лиц в возрасте 40–67 лет, было установлено, что риск развития ИБС был в 2–4 раза выше при исходном уровне Д-димера, соответствующем верхним интервалам распределения по сравнению с нижним.

В ходе Caerphilly Study [8] было установлено, что все изучаемые гемостатические показатели: Д-димер, тканевой активатор плазминогена (ТАП), ингибитор активатора плазминогена-1, фактор Виллебранда, фибриноген, вязкость, количество тромбоцитов, отражают в той или иной ст. риск развития ИБС у практически здоровых людей.

При этом уровень Д-димера являлся независимым предиктором ИБС. Повышение уровня ТАП также ассоциируется с более высоким риском ИБС, что объясняется связью уровня ТАП с липидным профилем. Все остальные показатели также коррелируют с риском ИБС и их уровень повышается с возрастом, при курении, избыточной массе тела (ИзМТ). Было отмечено, что у бросивших курить лиц повышенный уровень Д-димера несколько снижается, однако сохраняется на более высоком уровне, по сравнению с некурящими, что объяснялось авторами уже имеющимися в сосудах атеросклеротическими изменениями. Кроме этого, отмечалось повышение уровня Д-димера при низкой физической активности (НФА), у хронических больных.



Рис. 1 Распределение уровня Д-димера плазмы крови в исследуемой гр. пациентов. ME=1250 нг/мл, 25% – 136 нг/мл, 75% – 2930 нг/мл.

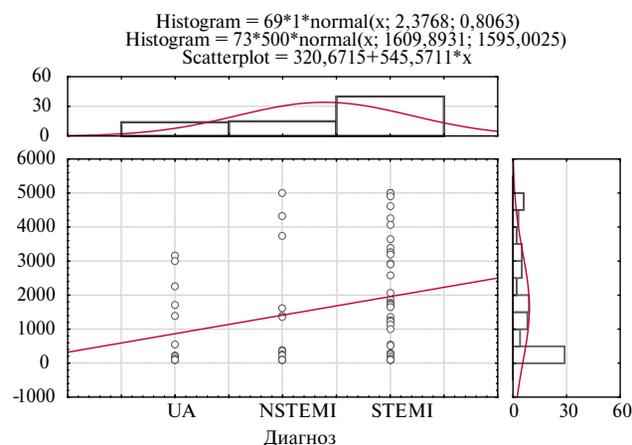


Рис. 2 Уровень Д-димера плазмы крови у пациентов с различными типами ОКС.

Примечание: ИА (Unstable Angina) – нестабильная стенокардия, NSTEMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction) – ИМ без подъема сегмента ST, STEMI (ST segment elevation myocardial infarction) – ИМ с подъемом сегмента ST.

Сделан вывод, что уровень Д-димера может являться независимым предиктором развития ИБС, т. к. не было обнаружено корреляции ни с одним другим из изучаемых показателей.

В Speedwell Study [20] изучалась взаимосвязь между процессами воспаления и фибринообразования.

В Speedwell Study [20] изучалась взаимосвязь между процессами воспаления и фибринообразования.

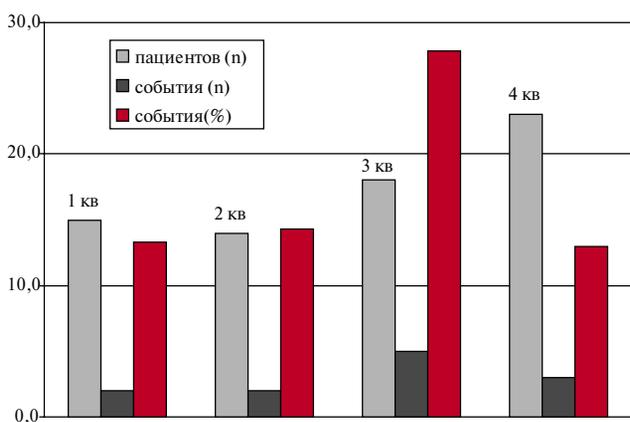


Рис. 3. Частота развития тромботических осложнений в зависимости от уровня Д-димера плазмы крови.

Впервые, было показано, что уровень Д-димера положительно коррелирует с уровнем С-реактивного белка (СРБ) — маркера воспаления. А положительная диагностическая значимость определения уровня Д-димера сохранялась при учете и других классических ФР ИБС.

ARIC Study (The Atherosclerosis Risk in Communities) показало наибольшую прогностическую роль Д-димера в оценке риска ИБС. Повышенный уровень Д-димера ассоциировался с увеличением в 4,2 раза риска ИБС, а повышенный уровень плазминогена — лишь в 2,4 раза. Уровень протромбиновых фрагментов 1+2 (F1+2) не коррелировал с риском ИБС [21].

В ходе исследования случай-контроль [6] было установлено, что у больных ИБС отмечается более высокий уровень показателя Д-димера по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом опять же подчеркивалась независимость уровня Д-димера от других показателей крови.

В мета-анализе [2], на основе изучения накопленных к этому времени результатов исследований, показано, что у пациентов с повышенным уровнем Д-димера увеличивается риск ИБС в 1,67 раза. При включении в аналитическую модель других классических ФР (курение, МТ, возраст) и социоэкономического статуса, ст. риска несколько увеличивается до 1,79. При этом уровень Д-димера положительно коррелировал с уровнем СРБ, но никак не был связан с курением, липидным профилем, артериальным давлением (АД).

В 2004г были опубликованы результаты крупного исследования MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease), в ходе которого были обследованы 4800 пациентов в нескольких исследовательских центрах [4].

В ходе исследования пытались выявить дополнительные ФР ИБС, помимо широко известных: ГХС, АГ, курение, ИзМТ. Были проанализированы результаты 10-летнего наблюдения за пациентами,

оценивалась частота развития тромботических событий.

По результатам исследования было обнаружено, что уровень фактора Виллебранда, фибриногена (у мужчин), Д-димера (у женщин) могут быть использованы для оценки риска сосудистых событий.

При этом высказываются предположения, что эти биохимические показатели отражают ст. риска в большей степени, нежели уровень общего холестерина (ОХС) или факт курения.

Несмотря на то, что прогностическая значимость уровня Д-димера была показана только у женщин, следует отметить, что в ряде других серьезных и крупных исследованиях была показана независимость данного показателя от половой принадлежности.

При обобщении данных 4-летнего наблюдения за 1045 пациентами, перенесшими ИМ, оценивали возможность использования биохимических показателей и показателей системы гемостаза: Д-димер, фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена-1, VII и VIIa факторы свертывания крови, аполипопротеин-А (апоА), апоВ, холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности, инсулин, для оценки ст. риска повторных тромботических состояний [7].

Было обнаружено, что только уровни Д-димера и апо отражают ст. риска повторных коронарных событий. Подчеркивалось, что каждый фактор имел независимый от других анализируемых факторов уровень, при этом сочетание повышенных уровней нескольких факторов приводило к значительному увеличению ст. риска — вплоть до 8,4 раз.

При наблюдении больных ОКС↓ST, показано, что исходные уровни молекулярных маркеров коагуляционной активности — F1+2, фибрин, комплекс тромбин-антитромбин, Д-димер, могут помогать выявлять пациентов с повышенной тромбогенной активностью. Длительное наблюдение за пациентами (в среднем в течение 29 мес.) выявило, что повышенный уровень Д-димера был связан с более высокой смертностью этих пациентов [10].

Положительная динамика в снижении исходного уровня маркеров коагуляционной активности на фоне терапии антикоагулянтами отражала эффективность лечения и положительно сказывалась на госпитальной летальности.

В настоящем исследовании ОР развития повторных тромботических событий у больных с повышенным уровнем Д-димера был несколько меньше, чем в более крупных исследованиях [7, 10], однако различия в частоте наступления повторных тромботических осложнений (событий) было статистически достоверным.

Следует учитывать, что, по-видимому, прогностическое значение уровня Д-димера у больных ИМ[↑]ST, целесообразно оценивать отдельно, учитывая проведенное лечение: ТЛТ, возможно, ангиопластика, которое может приводить к более выраженному повышению уровня Д-димера в ранние сроки, что отражает лизис тромба, но не связано с прогнозом. Вероятно, у этой группы пациентов полезным может оказаться серийное определение Д-димера с целью оценки значения динамики Д-димера для прогнозирования повторных тромботических событий.

Литература

1. Tataru M-C, Heinrich J, Junker R, et al. D-dimer in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 1493–502.
2. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Fibrin D-Dimer and Coronary Heart Disease. Prospective Study and Meta-Analysis. *Circulation* 2001; 103: 2323–7.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1994; 90: 2236–40.
4. Yarnell J, McCrum E, Rumley A, et al. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study. *Eur Heart J* 2005; 26: 332–42.
5. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, et al. Fibrinolytic Activation Markers Predict Myocardial Infarction in the Elderly. *The Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 493–8.
6. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, et al. Plasma Fibrin D-Dimer Levels and Risk of Stable Coronary Artery Disease Results of a Large Case-Control Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1701–5.
7. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, et al. Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events. *Circulation* 1999; 99: 2517–22.
8. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Rumley A, et al. Lifestyle and Hemostatic Risk Factors for Ischemic Heart Disease. The Caerphilly Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 271–9.
9. Mills JD, Mansfield MW, Grant PJ. Tissue Plasminogen Activator, Fibrin D-Dimer, and Insulin Resistance in the Relatives of Patients With Premature Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 704–9.
10. Oldgren J, Linder R, Grip L, et al. Coagulation Activity and Clinical Outcome in Unstable Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1059–64.
11. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, Panchenko EP. Thromboembolic complications and diagnostic value of D-dimer at cardiovascular diseases: a retrospective study of 1000 patients. *Kardiologicheskij vestnik* 2011; 2: 10–5. Russian (Воробьева Н. М., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Панченко Е. П. Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов. *Кардиологический Вестник* 2011; 2: 10–5).
12. The Committee of Experts All-Russian Scientific Society of Cardiology. Recommendations for the treatment of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation on the ECG. Russian

Выводы

Повышенный уровень Д-димера плазмы крови, соответствующий 3-му квартилю распределения, у пациентов, перенесших ОКС, ассоциируется с повышением риска развития повторных тромботических событий почти в 1,5 раза – ОР= 1,4 ДИ 95% 1,06–4,2.

Уровень Д-димера плазмы крови может использоваться в качестве одного из дополнительных ФР развития тромботических осложнений у больных, перенесших ОКС.

- recomendations. Moscow 2003. Russian (Комитет экспертов ВНОК. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Москва 2003).
13. The Committee of Experts All-Russian Scientific Society of Cardiology. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. Russian recommendations. Moscow 2007. Russian (Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Москва 2007).
14. Arutyunov G. P., Rozanov A. V. Tenecteplase. The first experience of use in the Russian Federation. *Heart* 2006; 6 (30): 284–7. Russian (Арутюнов Г. П., Розанов А. В. Тенектеплаза. Первый опыт применения в Российской Федерации. *Сердце* 2006; 6 (30): 284–7).
15. Panchenko EP, Dobrovolsky AB. Thrombosis in cardiology. Mechanisms of development and treatment options. М.: Sport i kul'tyra 1999; 464 p. Russian (Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура 1999; 464 с).
16. Panchenko EP. The concept of atherothrombosis – the basis of the pathogenesis of cardio – vascular diseases. The main directions of antithrombotic therapy. *Russian Medical Journal* 2005; 7 (13): 433–40. Russian (Панченко Е. П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно – сосудистых заболеваний. Основные направления анти тромботической терапии. *Русский медицинский журнал* 2005; 7 (13): 433–40).
17. Barkagan ZS, Momot AP. Fundamentals diagnosis of hemostasis. М.: Nyudiamed – АО 1999; 224 p. Russian (Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: “Ньюдиамед – АО” 1999; 224 с).
18. Andreotti F, Becker RC. Atherothrombotic disorders. New insights from hematology. *Circulation* 2005; 111:1855–63.
19. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321:129–35.
20. Lowe GDO, Yarnell JWG, Rumley A, et al. C-Reactive Protein, Fibrin D-Dimer, and Incident Ischemic Heart Disease in the Speedwell Study. Are Inflammation and Fibrin Turnover Linked in Pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 603–10.
21. Folsom AR, Aleksic N, Park E, et al. Prospective study of Fibrinolytic Factors and Incident Coronary Heart Disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 611–7.

Особенности поражения коронарных артерий при инфаркте миокарда правого желудочка

Айрапетян Г. Г.¹, Адамян К. Г.²

¹Медицинский центр “Эребуни”; ²Институт кардиологии. Ереван, Армения

Цель. Изучить анатомические и функциональные особенностей коронарного кровотока при инфаркте миокарда (ИМ) нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) и вовлечением правого желудочка (ПЖ).

Материал и методы. Обследованы 120 больных с ИМ нижней стенки ЛЖ и вовлечением ПЖ. Больные разделены на 2 группы (гр.): 1 – (n=62) без вовлечения в зону ИМ ПЖ (гр. ИМЛЖ) и 2 – (n=58) с вовлечением ПЖ (гр. ИМПЖ).

Результаты. Поражение одной коронарной артерии (КА) обнаружено у 65,0% больных, причем у 76 (97,4%) больных – правой КА (ПКА) и только у 2 (2,6%) больных – огибающей КА (ОКА). Поражение двух КА установлено у 26,7% больных, ≥ 3 КА у 8,3%. Поражение одной КА в $>1,3$ раза чаще ($p<0,05$) регистрировалось в гр. ИМПЖ, а ≥ 3 КА в >8 раз ($p<0,05$) – в гр. ИМЛЖ. Правый тип коронарного кровообращения определен у 76,7% пациентов, кодоминантный тип у 15,0%, левый тип у 8,3% больных, причем все принадлежали к гр. ИМЛЖ. В 85% случаев ИМ-зависимой артерией (ИЗА) являлась ПКА, в 15% – ОКА. Если в гр. ИМЛЖ ПКА почти в три раза чаще

была ИЗА, чем ОКА, то в гр. ИМПЖ – в 18 раз ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). В гр. ИМЛЖ у всех 47 больных окклюзия ПКА, отвечающей за развитие острого ИМ, была дистальной, а у всех 55 больных гр. ИМПЖ – проксимальной.

Заключение. Более чем в 2/3 случаев ИМ нижней стенки ЛЖ с elevацией сегмента ST развивается у больных с правым доминантным типом коронарного кровообращения. ИМ ПЖ, как правило, также развивается при правом доминантном типе при поражении ПКА в подавляющем большинстве случаев, ИМ нижней стенки ЛЖ, сопровождающийся ИМ ПЖ, развивается при поражении проксимальной ПКА.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коронарное кровообращение, правый желудочек.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 32-35

Поступила 25/02–2013

Принята к публикации 14/03–2013

Coronary artery pathology in right ventricular myocardial infarction

Ayrapetyan G.G.¹, Adamyan K.G.²

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

Aim. To study anatomical and functional features of coronary blood flow in myocardial infarction (MI) of left ventricular (LV) inferior wall with the involvement of right ventriculium (RV).

Material and methods. The study included 120 patients who suffered MI of LV inferior wall with (Group 2 – LVMI; n=58) or without (Group 1 – RVMI; n=62) RV involvement.

Results. One coronary artery (CA) was affected in 65,0% of the participants. Right CA (RCA) pathology was registered in 97,4% (n=76), while circumflex CA (CxCA) pathology was observed only in 2,6% (n=2). Involvement of two and three or more CA was observed in 26,7% and 8,3% of the patients, respectively. Single CA pathology was at least 1,3 times more common in the RVMI group ($p<0,05$), while three or more CA were affected at least 8 times more often in the LVMI group ($p<0,05$). The right dominant, co-dominant, and left dominant types of coronary flow were registered in 76,7%, 15,0%, and 8,3% of the patients, respectively, all of

whom were from the LVMI group. In 85% and 15% of the cases, the infarct-related artery (IRA) was RCA and CxCA, respectively. Among LVMI patients, RCA was the IRA almost three times more often than CxCA; among RVMI patients, this difference was 18-fold ($p<0,001$ for both comparisons). All LVMI patients (n=47) had distal occlusion of RCA, while all RVMI patients (n=55) had its proximal occlusion.

Conclusion. Over two-thirds of the cases of ST elevation MI of LV inferior wall with RV involvement occur in patients with the right dominant type of coronary blood flow. RVMI typically occurs in patients with right dominant type of coronary blood flow and PCA pathology. MI of LV inferior wall with RV involvement is characterised by proximal RCA occlusion.

Keywords: myocardial infarction, coronary blood flow, right ventriculium.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 32-35

По данным литературы в 30% – 50% инфаркта миокарда (ИМ) нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) с elevацией сегмента ST (ИМ \uparrow ST) в зону ИМ вовлекается правый желудочек (ПЖ), что приводит к ухудшению раннего прогноза заболевания [1–3].

ПЖ кровоснабжается преимущественно правой коронарной артерией (ПКА) и ее ветвями [4]. Как правило, чем проксимальнее расположена окклюзия этого сосуда, тем больше площадь вовлечения ПЖ в очаг поражения и тем больше ухудшаются показатели выживаемости [5].

Был сопоставлен характер изменений в левых грудных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ) при ИМ \uparrow ST нижней стенки ЛЖ и уровне окклюзии ПКА при коронароангиографии (КАГ), предложено разделить поражения ПКА, ответственной за развитие ИМ, на два морфологических типа [6]. Первый морфологический тип соответствует окклюзии проксимальной части ПКА до отхождения ее правожелудочковой ветви. При этом типе ЭКГ характеризуется отсутствием депрессии сегмента ST в отведениях V_1 – V_3 или, что встречается

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +(374) 91 505005, +(374) 93 555050

e-mail: cardioerebouni@yahoo.com

[Айрапетян Г. Г.¹ – к. м. н., заведующий отделением неотложной кардиологии, Адамян К. Г.² – академик НАН Республики Армения, научный руководитель отделения инфаркта миокарда].

редко, \uparrow ST в тех же отведениях. При втором морфологическом типе окклюзия регистрируется в дистальном отделе ПКА (после отхождения правожелудочковых ветвей) и отмечается депрессия сегмента ST в отведениях V_1-V_3 .

В то же время, с патологоанатомической точки зрения, некоторое предопределяющее значение имеет доминирующий тип коронарного кровообращения ПЖ [7,8].

Целью данного исследования являлось изучение анатомических и функциональных особенностей коронарного кровотока при ИМ \uparrow ST нижней стенки ЛЖ и вовлечением ПЖ.

Материал и методы

В исследование были включены 120 больных (средний возраст 58 лет, мужчины – 84,2%), поступивших в отделение неотложной кардиологии МЦ “Эребуни” в первые 12 ч после начала характерных клинических симптомов ИМ \uparrow ST нижней стенки ЛЖ, которым была произведена КАГ для возможного осуществления первичной ангиопластики.

КАГ проводилась по общепринятому методу, согласно стандартам Американского Колледжа Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца [9].

В зависимости от вовлечения ПЖ все больные были разделены на 2 группы (гр.): 1 гр. (n=62) – без вовлечения в зону ИМ ПЖ (гр. ИМЛЖ) и 2 гр. (n=58) – с вовлечением в зону ИМ ПЖ (гр. ИМПЖ). Основные характеристики исследуемых гр. больных представлены в таблице 1. Статистически достоверной разницы по частоте сопутствующих заболеваний, возрастных показателей и половой принадлежности между обеими гр. не установлено.

“Значимым поражением сосуда” считался стеноз или тромбоз $>50\%$ просвета основных коронарных артерий (КА).

Сбор количественных данных, их статистический и математический анализы проводились по программам SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Учтены и приведены в соответствие все пропущенные данные. При проведении статистического анализа, пределом допустимого отклонения или ошибки был принят показатель $p<0,05$. Вероятность достоверности оценена как верхний предел статистической достоверности. Межгрупповое сравнение проводилось по методу χ^2 -тестирования.

Результаты

Число пораженных КА

По числу пораженных КА все 120 больных были разделены на 3 подгруппы.

Поражение одной КА обнаружено у 78 (65,0%) больных. Из них 35 (44,9%) пациентов принадлежали к гр. ИМЛЖ, а остальные 43 (55,1%) пациента – к гр. ИМПЖ. У 76 (97,4%) больных ИМ был обусловлен окклюзией ПКА и только у 2 (2,6%) больных – поражением огибающей КА (ОКА).

Поражение двух КА обнаружено у 32 (26,7%) больных, в т. ч. – у 18 (56,3%) из гр. ИМЛЖ и у 14 (43,7%) из гр. ИМПЖ.

Поражение ≥ 3 КА зарегистрировано у 10 (8,3%) больных, из которых 9 (90,0%) больных принадлежали к гр. ИМЛЖ и 1 (10,0%) больной – к гр. ИМПЖ.

Статистический анализ количественного распределения числа пораженных КА между исследуемыми гр. больных представлен в таблице 2.

Данные свидетельствуют, что как у всех обследованных 120 больных, прошедших КАГ, так и у больных отдельных гр. ИМЛЖ и ИМПЖ, превалирует однососудистое поражение: 65,0%, 56,5% и 74,1%, соответственно.

В то же время, при поражении 2 КА статистически достоверной разницы между двумя сравниваемыми гр. не обнаружено. Поражение 1 КА в $>1,3$ раза ($p<0,05$) чаще зарегистрировано в гр. ИМПЖ, а ≥ 3 КА в >8 раз ($p<0,05$) – в гр. ИМЛЖ.

Тип коронарного кровообращения

Данные статистического анализа распределения больных по типу коронарного кровообращения по исследуемым группам представлены в таблице 3.

Правый тип коронарного кровообращения определен у 92 (76,7%) пациентов, из которых 44 (47,8%) больных относились к гр. ИМЛЖ, а остальные 48 (52,62%) больных – к гр. ИМПЖ.

Кодоминантный тип коронарного кровообращения установлен у 18 (15,0%) пациентов, из которых 8 (44,4%) больных были из гр. ИМЛЖ, 10 (55,6%) – из гр. ИМПЖ.

Левый тип коронарного кровообращения был обнаружен у 10 (8,3%) больных, причем все относились к гр. ИМЛЖ.

Как в 1, так и во 2 гр. доминировал правый тип коронарного кровообращения – 71,0% и 82,8%, соответственно. Кроме левого типа коронарного кровообращения, статистически достоверная разница по частоте распространения остальных 2 типов коронарного кровообращения между двумя сравниваемыми гр. отсутствовала. Причем среди больных гр. ИМПЖ левый тип коронарного кровообращения вообще отсутствовал.

Инфаркт-зависимая артерия

Результаты статистического анализа частоты поражения ПКА и ОКА, ответственных за развитие ИМ, в гр. больных представлены в таблице 4.

Проанализированы результаты по инфаркт-зависимой КА (ИЗА). В этом фрагменте исследования рассматривали 2 КА, ответственные за развитие ИМ: ПКА и ОКА.

Окклюзия ПКА обнаружена у 102 (85,0%) больных, причем 47 из них были из гр. ИМЛЖ, а остальные 55 (53,9%) – из гр. ИМПЖ.

Окклюзия ОКА обнаружена у 18 (15,0%) больных из 120, из которых 15 (83,3%) больных принадлежали к гр. ИМЛЖ, а остальные 3 (16,7%) – к гр. ИМПЖ.

Вышеуказанные данные свидетельствуют, что развитие ИМ \uparrow ST нижней стенки ЛЖ как в 1, так

Таблица 1

Основные характеристики 1 (ИМЛЖ) и 2 (ИМПЖ) гр. больных

Характеристики	Все больные (n=120)	гр. ИМЛЖ (n=62)	гр. ИМПЖ (n=58)
Число больных, n (%)	120 (100)	62 (51,7)	58 (48,3)
Возраст, среднее (SD)	57,4 (6,10)	58,1 (58)	57,0 (6,3)
Мужчины, n (%)	101 (84,2)	51 (82,2)	50 (86,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (32,5)	19 (30,6)	20 (34,5)
Сахарный диабет, n (%)	22 (18,3)	11 (17,7)	11 (19,0)
Хронические обструктивные заболевания легких, n (%)	41 (34,2)	22 (35,5)	19 (32,8)

Таблица 2

Распределение больных по числу пораженных КА

Число пораженных КА	Все больные (n=120)			гр. ИМЛЖ (n=62)			гр. ИМПЖ (n=58)			χ^2	p-значение
	n	%	(SD)	n	%	(SD)	n	%	(SD)		
Одна	78	65,0	(5,2)	35	56,5	(3,9)	43	74,1	(3,3)	4,12	0,0424
Две	32	26,7	(4,8)	18	29,0	(3,6)	14	24,1	(3,3)	0,37	0,5446 (нд)
Три и более	10	8,3	(3,0)	9	14,5	(2,8)	1	1,7	(1,0)	6,42	0,0113

и во 2 гр. в основном обусловлено поражением ПКА: 75,8% и 94,8% соответственно.

Причем, если в гр. ИМЛЖ ПКА в ~ 3 раза чаще была ИЗА, чем ОКА, то в гр. ИМПЖ это соотношение выросло до 18 раз – $\chi^2=33,03$ ($p<0,001$; и $\chi^2=93,34$, ($p<0,001$) соответственно.

В то же время, если ПКА в гр. ИМПЖ в >1,2 раза чаще была ИЗА, чем в гр. ИМЛЖ, то ОКА как ИЗА в 4,6 раза чаще регистрировалась в гр. ИМЛЖ по сравнению с гр. ИМПЖ (в обоих случаях $p<0,01$). Учитывая имеющиеся в литературе некоторые данные [6, 10, 11] и личный опыт, все виды поражения ПКА были разделены на 2 гр.: *проксимальный* – когда поражен проксимальный отдел ПКА до отхождения ее ПЖ ветви (1 морфологический тип), и *дистальный* – когда поражены ветви ПКА, расположенные после отхождения ПЖ ветви (2 морфологический тип).

Интересен факт, что в гр. ИМЛЖ у всех 47 больных окклюзия ПКА, отвечающей за развитие острого ИМ, относилась ко 2 морфологическому типу, а у всех 55 больных гр. ИМПЖ – к 1 морфологическому типу.

Обсуждение

Более чем в 2/3 случаев ИМ \uparrow ST нижней стенки ЛЖ развивается у больных с правым доминантным типом коронарного кровообращения. Реже это случается при кодоминантном типе и еще реже при левом типе. ИМ ПЖ, как правило, развивается при правом доминантном типе коронарного кровообращения. В <1/5 случаев ПЖ вовлекается при кодоминантном типе. При левом типе коронарного кровообращения ИМ ПЖ практически не развивается.

Изолированный ИМ нижней стенки ЛЖ без вовлечения ПЖ в >2/3 случаев развивается при правом доминантном типах коронарного кровообращения, и значительно реже – при левом и кодоминантном типах коронарного кровообращения.

В подавляющем большинстве случаев ИМ нижней стенки ЛЖ, сопровождающийся ИМ ПЖ, развивается при поражении одной КА – ПКА, причем 1 морфологического или проксимального типа поражения. В небольшом количестве случаев причиной вовлечения в зону ИМ ПЖ бывает окклюзия или стеноз ОКА. При изолированном ИМ нижней стенки ЛЖ значительно возрастает роль поражения ОКА, и такие случаи составляют четверть всех случаев.

Случаи стеноза или окклюзии ПКА чаще встречались у больных ИМ ПЖ, а случаи поражения ОКА – в гр. больных без ИМПЖ.

Полученные данные дают важные сведения об анатомических особенностях поражения КА при ИМ \uparrow ST нижней стенки ЛЖ и развитием ИМ ПЖ. Полученные результаты созвучны с данными и выводами других исследований и относительно особенностей окклюзии КА при ИМ ПЖ.

При исследовании 135 больных ИМ нижней стенки ЛЖ, у 155 (~ 85,2%) пациентов обнаружили окклюзию ПКА, из которых у 49 (~ 36,3%) больных была окклюзирована проксимальная часть ПКА, а у 15 (~ 11,1%) больных – ОКА [12].

В другом исследовании попытались установить связь между местом локализации окклюзии КА, развитием ИМ ПЖ и выраженностью гемодинамических отклонений [13]. Путем исследования небольшой гр. больных (n=21) с ИМ \uparrow ST нижней стенки ЛЖ, установили, что из 16 больных с ИМПЖ у 15 (93,8%) ИМ развился вследствие окклюзии проксимальной или средней части ПКА, а в остальном, единственном случае (6,3%), причиной ИМ была закупорка дистальной части ОКА. Как в представленных исследованиях, так и в настоящем, в развитии ИМ ПЖ главное значение придается окклюзии ПКА, а поражению ОКА – значительно меньшее. Сделаны выводы, что при нижнем ИМ окклюзия проксимальной или

Таблица 3

Распределение больных по типу коронарного кровообращения

Тип коронарного кровообращения	Все больные (n=120)			гр. ИМЛЖ (n=62)			гр. ИМПЖ (n=58)			χ^2	p-значение
	n	%	(SD)	n	%	(SD)	n	%	(SD)		
Правый	92	76,7	(4,6)	44	71,0	(3,6)	48	82,8	(2,9)	2,33	0,1270 (NS)
Кодоминантный	18	15,0	(3,9)	8	12,9	(2,6)	10	17,2	(2,9)	0,44	0,5060 (NS)
Левый	10	8,3	(3,0)	10	16,1	(2,9)	0	0	-	10,21	0,00014

Таблица 4

Распределение больных в гр. в зависимости от ИЗА

ИЗА	Все больные (n=120)			гр. ИМЛЖ (n=62)			гр. ИМПЖ (n=58)			χ^2	p-значение
	n	%	(SD)	n	%	(SD)	n	%	(SD)		
ПКА	102	85,0	(3,9)	47	75,8	(3,4)	55	94,8	(1,7)	8,50	0,004
ОПК	18	15,0	(3,9)	15	24,2	(3,4)	3	5,2	(1,7)	8,50	0,004

средней части ПКА ассоциируется с вовлечением в зону ИМ ПЖ.

Полученные результаты также сопоставимы с данными [14], при исследовании 125 больных ИМ \uparrow ST нижней стенки ЛЖ, из которых у 53 в зону ИМ был вовлечен ПЖ. Всем 53 больным с ИМПЖ была выполнена ургентная КАГ, в результате которой в 89% случаев обнаружена окклюзия ПКА, а в 11% – окклюзия ОКА [14].

В другом исследовании [15] изучили и проанализировали ретроспективные данные 700 больных с помощью компьютерной томографии. Установлено, что в 76% случаев у больных был правый доминантный тип, в 9,1% случаев – левый доми-

нантный тип и в 14,8% случаев – кодоминантный тип коронарного кровообращения.

Заключение

Таким образом, по результатам настоящего исследования и по имеющимся литературным данным, вне зависимости от вовлечения в зону ИМ ПЖ, ИМ \uparrow ST нижней стенки ЛЖ в основном развивается при правом доминантном типе коронарного кровообращения и реже – при кодоминантном типе. При этом главной ИЗА является ПКА, за которой следует ОКА. В то же время, ИМ ПЖ развивается при окклюзии проксимальной части ПКА (1 морфологический тип).

Литература

1. Stoupe E, Assali A, Teplitzky I, et al. Physical influences on right ventricular infarction and cardiogenic shock in acute myocardial infarction. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2009; 20 (1): 81–7.
2. Engstr m A, Vis M, van-den Brink R, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. Eur J Heart Fail 2010; 12 (3): 276–82.
3. Shiraki H, Yokozuka H, Negishi K, et al. Acute impact of right ventricular infarction on early hemodynamic course after inferior myocardial infarction. Circulation 2010; 74 (1): 148–55.
4. Hurst JW, O'Rourke R. Hurst's The Heart 10th ed. ed. 2001: McGraw-Hill.
5. Safley D, House J, Marso S, et al. Improvement in survival following successful percutaneous coronary intervention of coronary chronic total occlusions: variability by target vessel. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1 (3): 295–302.
6. Wasilewski J, Gasior M, Adamowicz E, et al. ST-segment shift in V1-V3 in patients with inferior wall infarction depend on angiographic localization of right artery occlusion [Article in Polish]. Pol Arch Med Wewn 2001; 105 (4): 297–302.
7. Goldstein J. Pathophysiology and management of right heart ischemia. JACC 2002; 40: 841–53.
8. Haddad F, Hunt S, Rosenthal D, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. Circulation 2008; 117: 1436–48.
9. Scanlon P, Faxon D, Audet A, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation 1999; 99: 2345–57.
10. Yip H-K, Chen M, Chang H, et al. Angiographic Morphologic Features of Infarct-Related Arteries and Timely Reperfusion in Acute Myocardial Infarction: Predictors of Slow-Flow and No-Reflow Phenomenon. Chest 2002; 122 (4): 1322–32.
11. Kern M, Moore J, Aguirre F, et al. Determination of angiographic (TIMI grade) blood flow by intracoronary Doppler flow velocity during acute myocardial infarction. Circulation 1996; 94: 1545–52.
12. Hira R, Wilson J, Birnbaum Y. Introducing a new algorithm in inferior ST-segment elevation myocardial infarction to predict the culprit artery and distinguish proximal versus distal lesion. Coron Artery Dis 2011; 22 (3): 165–70.
13. Ding W, Wang X, Zhang J. Relationship between the site of coronary artery occlusion and degree of hemodynamic abnormality of right ventricular myocardial infarction [Article in Chinese]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 1997; 36 (10): 676–9.
14. Bowers T, O'Neill W, Pica M, et al. Patterns of Coronary Compromise Resulting in Acute Right Ventricular Ischemic Dysfunction. Circ J 2002; 106: 1104–9.
15. Koşar P, Erqun E, Öztürk C, et al. Anatomic variations and anomalies of the coronary arteries: 64-slice CT angiographic appearance. Diagn Interv Radiol 2009; 15 (4): 275–83.

Выявление сахарного диабета в популяции пожилого населения крупного российского города

Шальнова С. А.¹, Смирнов Д. А.^{1,2}, Деев А. Д.¹, Баланова Ю. А.¹, Константинов В. В.¹, Капустина А. В.¹, Киселева Н. В.¹, Школьникова М. А.^{3,4}

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России; ²ГБОУ “Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова” Минздрава России; ³ФГБУ “Научно-исследовательский центр педиатрии и детской хирургии” Минздрава России. Москва, Россия; ⁴Max-Planck Institute for demographic Research. Rostock, Germany

Одной из важнейших проблем современной медицины является “эпидемия” сахарного диабета (СД). С постарением населения, увеличением продолжительности жизни и улучшением качества лечения решение этой проблемы становится одной из первоочередных целей здравоохранения.

Цель. Оценить долю участия различных критериев в выявлении СД в популяционном исследовании у лиц ≥ 55 лет, проживающих в условиях мегаполиса.

Материал и методы. В работе использована одномоментная представительная выборка мужчин и женщин в рамках исследования “Стресс, старение и здоровье в России”. Всего обследованы 1868 человек обоего пола, в т. ч. 893 мужчины. Отклик составил 64%. Всем пациентам проводили стандартный опрос, включающий социально-демографические характеристики, определение факторов риска (ФР), сбор анамнеза заболеваний, лабораторных данных. Определяли уровень глюкозы натощак и гликированный гемоглобин (HbA1c). Диагноз СД подтверждался наличием хотя бы одного из 3 критериев: 1. положительный ответ на вопрос: “Говорил ли Вам врач, что у Вас СД?”, 2. уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, 3. уровень HbA1c $\geq 6,5\%$. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета статистических программ SPSS 16.0 и SAS (версия 6.12).

Результаты. С помощью опроса СД в анамнезе был выявлен у 11,3% обследуемых, в т. ч. среди мужчин 10,3%, среди женщин – 12,2%. Частота выявления HbA1c $\geq 6,5\%$ составила 16,6%, 16,1%, 17,0%, соответственно. Гипергликемия (ГГ) при уровне глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л была обнаружена у 13,3% в целом по выборке: 15,3% и 11,5% у мужчин и женщин, соответственно. Таким образом, распространенность СД при использовании трех критериев диагностики составила 25,3%, среди мужчин 24,9%, среди женщин – 25,6%, из которых более половины не знали о наличии у них заболевания. Статистически значимых различий по полу, возрасту и образованию между изучаемыми показателями не обнаружено.

Заключение. Необходимо усилить возможности служб здравоохранения по информированности населения о последствиях СД с целью своевременной диагностики СД среди населения, особенно среднего и пожилого возрастов.

Ключевые слова: сахарный диабет, критерии диагностики, распространенность, возраст ≥ 55 лет.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 36-40

Поступила 24/07–2013

Принята к публикации 07/08–2013

Detection of diabetes mellitus in the older population of a large Russian city

Shalnova S. A.¹, Smirnov D. A.^{1,2}, Deev A. D.¹, Balanova Yu. A.¹, Konstantinov V. V.¹, Kapustina A. V.¹, Kiseleva N. V.¹, Shkolnikova M. A.^{3,4}

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²I.M. Sechenov First Moscow State University; ³Research Centre of Pediatrics and Surgery. Moscow, Russia; ⁴Max Planck Institute for Demographic Research. Rostock, Germany

One of the major problems of modern medicine is the epidemics of diabetes mellitus (DM). Population ageing, increased life expectancy, and improved treatment quality make this problem one of the key healthcare targets.

Aim. To assess the diagnostic value of different criteria in the DM detection among megapolis-dwelling participants of a population study, aged 55 years and older.

Material and methods. The cross-sectional data came from a representative sample of SAHR (Survey on Stress, Aging, and Health in Russia) study (n=1868, including 893 men; response rate 64%). All participants underwent a standard questionnaire survey on socio-demographic characteristics, risk factors (RFs), and medical history, as well as a clinical and laboratory examination, with the measurement of fasting glucose and glycated haemoglobin (HbA1c). DM was diagnosed if at least one of following criteria was met: 1) positive response to the question “Has a doctor ever told you that you have diabetes?”; 2) fasting glucose $\geq 7,0$ mmol/l; and 3) HbA1c $\geq 6,5\%$. Statistical analyses were performed in SPSS (version 16.0) and SAS (version 6.12).

Results. Anamnestic evidence of DM was obtained in 11,3% of the participants (10,3% of men and 12,2% of women). Levels of HbA1c $\geq 6,5\%$ were registered in 16,6% (16,1% of men and 17,0% of women). Hyperglycemia (fasting glucose $\geq 7,0$ mmol/l) was observed in 13,3% (15,3% of men and 11,5% of women). The prevalence of DM, according to all three diagnostic criteria, reached 25,3% (24,9% in men and 25,6% in women). More than a half of DM patients were not aware of their diabetes. There were no statistically significant differences in the assessed parameters by gender, age, or education.

Conclusion. It is important to strengthen the potential of healthcare services in terms of increasing population awareness of DM and its consequences and facilitating early DM diagnostics, particularly in middle-aged and elderly people.

Key words: diabetes mellitus, diagnostic criteria, prevalence, age ≥ 55 years.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 36-40

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: 8 (903) 238-87-83

e-mail: sshalnova@gnicpm.ru

[Шальнова С. А.^{1*} – руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ, Смирнов Д. А.^{1,2} – т.н.с. отдела, Деев А. Д.¹ – руководитель лаборатории биостатистики, Баланова Ю. А.¹ – с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Константинов В. В.¹ – с.н.с. отдела, Капустина А. В.¹ – с.н.с. отдела, Киселева Н. В.¹ – в.н.с. отдела, Школьникова М. А.^{3,4} – Фрунз. Федерального детского центра диагностики и лечения нарушений ритма сердца].

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) является одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, поскольку в последние десятилетия наблюдается неуклонный рост распространенности этого заболевания [1]. Частота распространения СД в мире у лиц в возрасте 20–79 лет в 2010г составляла 6,4% или 285 млн больных, и к 2030г этот показатель достигнет 7,7% или 439 млн. [2]. Основной прирост (на 69%) больных СД ожидается в развивающихся странах. Близкие цифры приводит Международная федерация диабета (МФД) [3]. По оценкам ВОЗ, только в 2004г 3,4 млн человек (чел.) умерли по причине высокого содержания сахара в крови; по прогнозам за период 2005–2030г смертность от СД удвоится, и это заболевание займет седьмое место среди всех причин смерти во всем мире [4].

В 2011г МФД опубликовала данные о числе больных СД в различных странах [3]. Оказалось, что в 2011г самое большое число больных было зарегистрировано в Китае, Индии и США. В то же время частота этого заболевания в Великобритании составила в 2012г всего 5,6%, в Австралии 7,4%, а в Испании – 13,8% [5–7].

Следует отметить, что СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и половина больных СД умирает от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Больные СД умирают в 2 раза чаще, чем их сверстники без этого заболевания [8]. Известны данные, что СД и гипергликемия натощак (ГПн) достоверно и независимо ассоциируются со смертностью [9].

Если руководствоваться официальной статистикой, то распространенность СД в Российской Федерации (РФ) не превышает 2%. Между тем, более точные результаты, полученные в контрольно-эпидемиологических исследованиях, проведенных коллективом Эндокринологического научного центра в 20 различных регионах России за последние годы, показали, что истинное число больных СД в РФ в 3–4 раза превышает официально зарегистрированное и составляет ~ 7–8 млн чел. (5–6% от всего населения России); на каждого одного официально зарегистрированного больного СД приходится 3–4 чел. с невыявленным СД, которые даже не подозревают о своей болезни [10]. По данным Государственного регистра больных СД (ГРСД) в РФ в 2010г насчитывалось 3,27 млн чел., а к 2030г ожидается, что число их увеличится до 5,81 млн чел. Таким образом, эпидемиологическая ситуация по СД, как во всем мире, так и в России носит крайне неблагоприятный характер. При этом, если допустить, что к 2030г выявление больных СД составит хотя бы 50% от их реального числа, а средняя продолжительность жизни останется на прежнем уровне, то фактическое число больных в России превысит 12 млн чел. [11].

Известно, что распространенность СД увеличивается с возрастом. В Китае частота СД в моло-

дом возрасте (20–39 лет) составляла 3,2%, а среди лиц >60 лет – 20,4%. В США этот показатель возрастал с 3,7% в возрастной группе (гр.) 20–44 лет до 26,9% в гр. лиц >65 лет [12,13]. Очевидно, что наиболее уязвимой категорией граждан в отношении заболеваемости СД-2 являются лица пожилого возраста.

В настоящее время для диагностики и раннего выявления СД может использоваться любой из доступных методов: ГПн $\geq 7,0$ ммоль/л, гликемия через 2 ч при пероральном тесте толерантности к глюкозе (ПТТГ) $\geq 11,1$ ммоль/л, случайная ГГ $\geq 11,1$ ммоль/л при наличии симптомов или HbA1c $\geq 6,5\%$. Для подтверждения диагноза обязательно наличие любых двух из указанных критериев или двукратное подтверждение одного [14, 15].

Цель данной работы – изучить долю участия различных критериев выявления СД в популяционном исследовании у лиц ≥ 55 лет, проживающих в условиях мегаполиса

Материал и методы

В настоящей работе представлены результаты одномерного, популяционного исследования, которое является частью проспективного, когортного исследования “Стресс, Старение и Здоровье”, выполненного в 2006–2011 гг. на базе ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (ГНИЦПМ) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалом для исследования послужила представительная выборка из неорганизованного населения г. Москвы, обследованного в разные годы сотрудниками ГНИЦПМ.

Всего обследованы 1876 чел., отклик составил 64%. В исследовании использовался стандартный вопросник, разработанный совместно с международными экспертами, который содержал 12 разделов, включающих информацию о социально-демографических показателях, ФР, данных анамнеза. Более подробно протокол исследования представлен был ранее [16]. В настоящем анализе рассматривались пол, возраст, уровень образования: ниже среднего, среднее, в т. ч. и среднее специальное, выше среднего, в т. ч. незаконченное высшее.

Забор крови из локтевой вены осуществлялся утром натощак после 12–14-часового голодания. Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 15 мин при 4°C, 2500 об/мин. Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на автоанализаторе “Sapphire-400” (Япония) с использованием наборов фирмы “Human”. HbA1c определяли методом аффинной хроматографии и ионообменным методом; он рассчитывался в % от содержания нормального Hb.

ГПн считали значения $\geq 7,0$ ммоль/л; повышенным уровнем HbA1c – значения $\geq 6,5\%$ согласно рекомендациям ВОЗ и Американской диабетической ассоциации (АДА).

СД диагностировали при наличии хотя бы одного из трех критериев:

- Положительный ответ на вопрос: “Говорил ли вам врач, что у вас сахарный диабет?” Иными словами вопрос о СД в анамнезе (СДАН);
- Наличие ГПн;
- Наличие повышенного уровня HbA1c.

Частота различных диагностических критериев СД-2 у мужчин и женщин в зависимости от возраста и образования

	Мужчины			Женщины		
	СДАН, % (95% ДИ)	HbA1c (≥6,5%) % (95% ДИ)	ГГн (≥7,0 ммоль/л) % (95% ДИ)	СДАН, % (95% ДИ)	HbA1c (≥6,5%) % (95% ДИ)	ГГн (≥7,0 ммоль/л) % (95% ДИ)
Возрастные группы						
55–64	8,39 (5,73–11,82)	14,74 (11,14–19,01)	17,07 (13,22–21,56)	11,56 (8,64–15,09)	16,91 (13,36–20,99)	12,14 (9,14–15,73)
65–74	10,87 (7,95–14,44)	16,61 (12,98–20,82)	16,05 (12,50–20,17)	12,15 (9,50–15,24)	17,79 (14,60–21,36)	12,28 (9,63–15,39)
≥75	11,58 (8,40–15,48)	16,84 (13,00–21,32)	12,54 (9,24–16,55)	13,69 (9,37–19,15)	15,06 (10,49–20,74)	7,88 (4,72–12,36)
Образование						
Ниже среднего	13,56 (8,62–20,10)	17,95 (12,18–25,16)	15,25 (9,98–22,06)	12,64 (7,33–20,12)	12,79 (7,42–20,35)	12,79 (7,42–20,35)
Среднее	11,18 (8,15–14,90)	16,23 (12,55–20,51)	16,61 (12,92–20,90)	15,50 (12,09–19,46)	16,81 (13,26–20,91)	11,63 (8,69–15,17)
Выше среднего	8,92 (6,69–11,63)	15,53 (12,57–18,90)	14,38 (11,53–17,64)	10,7 (7,84–12,70)	17,80 (14,85–21,08)	7,52 (5,61–9,86)

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS 16.0 и SAS (версия 6.12). Применяли стандартные методы описательной статистики: вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, и т. д.; и известные критерии значимости: χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ГНИЦПМ. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Результаты

Распространенность СДАН (по данным опроса) в целом в изучаемой выборке составила 11,3%, в т. ч. у мужчин – 10,3% и у женщин – 12,2% (рисунок 1).

У 16,6% обследованных был обнаружен повышенный уровень HbA1c (≥6,5%), в т. ч. у 16,1% мужчин и у 17,0% женщин. ГГн (≥7,0 ммоль/л) регистрировалась у 13,3% обследованных, несколько чаще у мужчин, чем у женщин – 15,3% vs 11,5% (p>0,05). Частота СД при наличии хотя бы одного из представленных выше критериев составила 22,8%, практически не различаясь по полу: у мужчин – 22,5%, у женщин – 23,0%. Достоверная возрастная динамика отсутствовала, хотя после 75 лет отмечается некоторое снижение этого показателя (таблица 1). ГГ среди мужчин в возрасте 55–64 лет составила 17,1%, 65–74 лет – 16,1%, а в возрастной группе ≥75 лет – 12,5%, аналогичные показатели у женщин составили 12,1%, 12,3% и 7,9%, соответственно. Однако различия не достигли статистической значимости. Частота ГГ с возрастом практически не изменялась, в то же время отмечена тенденция увеличения СДАН с возрастом у лиц обоего пола; среди мужчин в возрасте 55–64 лет частота СДАН составила 8,4%, в старшей возрастной гр. ≥75 лет – у 11,6%, среди женщин – у 11,6% и 13,7%, соответственно.

Достоверной зависимости между СД и уровнем образования не обнаружено, хотя у женщин выявлены

противоположные тенденции ассоциаций образования и уровнями глюкозы, и HbA1c (таблица 1).

У 5,3% (5,3% мужчин, 5,2% женщин) обследуемых, ответивших утвердительно на вопрос о наличии СД, были отмечены ГГ и HbA1c (рисунок 2). У 2,9% лиц с СД в анамнезе дополнительно регистрировали хотя бы один из лабораторных параметров, превышающих нормальные значения. Кроме того, 3,0% (1,8% мужчин и 4,2% женщин) обследованных ответили утвердительно на вопрос о наличии СД, но уровни HbA1c и глюкозы натощак были <6,5% и 7,0% ммоль/л, соответственно. Возможно, эти лица контролируют лабораторные параметры СД. В то же время нельзя исключить ложноположительный результат.

Следует отметить, что имеется весьма значительная доля лиц, ответивших отрицательно на вопрос о наличии у них СД, но имеющих повышенные показатели глюкозы и HbA1c (14,1%), из которых 4,0% (мужчин и женщин) имели уровень глюкозы ≥7,0 ммоль/л, и 7,6% (мужчин и женщин) – уровень HbA1c ≥6,5%. Оба этих показателя были обнаружены у 2,5% лиц, в т. ч. и мужчин и женщин (рисунок 2).

Обсуждение

Раннее выявление пациентов с высоким риском развития СД-2 имеет большое значение для реализации мер, которые могут предупредить или замедлить прогрессирование заболевания и снизить появление осложнений.

Для выявления СД и сравнения данных важное значение имеют критерии диагностики. Долгое время основным критерием диагностики СД был уровень глюкозы натощак, причем значения этого показателя варьировали. Использование показателя HbA1c с такой целью неоднократно рассматривалось [17]. ADA в 2013г предложила принять значения HbA1c ≥6,5% для идентификации лиц с СД [15]. Вместе с тем, в эпидемиологических исследованиях используются различные критерии, что объясняется

различием в целях исследования, экономическими причинами или возможностью практического использования всех методов одновременно. Это ограничение всегда предполагает некоторое недоявление СД среди населения, которое тем больше, чем меньше возможностей у исследователей [14]. Тем не менее, данные, полученные только путем опроса, позволяют получить информацию об информированности населения о наличии СД и сравнить эпидемиологическую ситуацию в разных странах, регионах, городах и т. д. Распространенность СД в выборке москвичей ≥ 55 лет в целом (при использовании трех критериев) составила 22,8%, достоверно не различаясь между мужчинами и женщинами: 22,5% и 23,0%, соответственно. Иными словами, каждый пятый житель города в этом возрасте страдает СД. Весьма тревожным является тот факт, что более половины этих больных не знают о наличии у них СД. Таким образом, положение, что регистрируется меньшая часть больных СД, получило подтверждение в настоящем исследовании. Несмотря на разнообразие критериев, в большинстве исследований, проведенных в других странах, зарегистрирована более высокая частота СД. Изучая СД в выборке 1190 мужчин и женщин ≥ 65 лет, проживающих на островах Греции в Средиземном море, показали, что распространенность последнего составила 21% у мужчин и 23% у женщин [18]. В этом исследовании СД диагностировали, при ГГн ≥ 7 ммоль/л или если пациент принимал сахароснижающие препараты, тогда как в представленном исследовании использовались три критерия одновременно. В другом греческом исследовании АТТИСА study (название региона в Греции), выполненном несколько ранее (2005), распространенность СД у лиц ≥ 65 лет составляла 25% и 30% у мужчин и женщин, соответственно [19].

Мета-анализ [20] показал, что частота СД по различным критериям колеблется от 11% до 19% у мужчин и от 13% до 25% у женщин в возрасте 60–69 лет в странах Запада [20].

Интересно отметить, что американские авторы, сравнив результаты двух исследований SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes) (2006) и NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) (2007), показали практически идентичные данные по частоте СД у американцев ≥ 65 лет [21,22]. В исследовании SHIELD показатель составлял у мужчин 20,3%; у женщин – 16,6%, в исследовании NHANES – 20,6% и 17,1%, соответственно. В обоих случаях использовались анамнестические данные (вопросник на наличие СД). Для сравнения в настоящем исследовании СД по анамнестическим данным был выявлен всего у 11,3%, из них у 10,3% мужчин и 12,2% у женщин (рисунок 1), что частично можно объяснить тем, что выборка на 10 лет моложе. Высокая распространенность СД

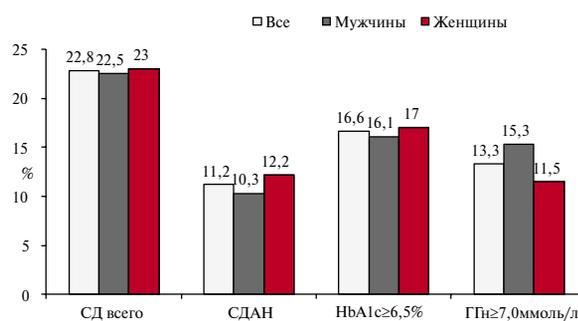


Рис.1 Распространенность СД по различным критериям.

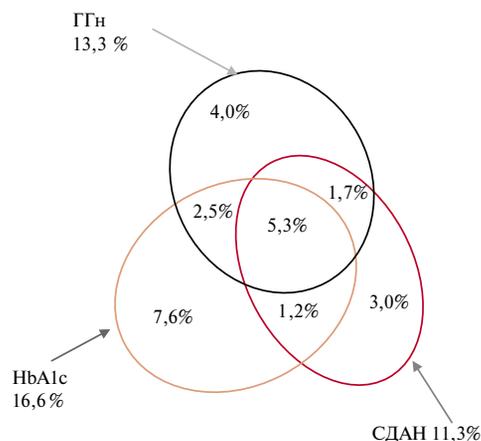


Рис.2 Соотношение различных критериев СД в популяции москвичей ≥ 55 лет.

была зарегистрирована среди пожилого населения (≥ 65 лет) в Тунисе (2012): в выборке в целом – 27,4%, в т. ч. у мужчин 29,2% и у женщин 26,5%. СД определяли, если пациенты отвечали положительно на вопрос: “Говорил ли Вам врач, что у Вас СД?” или пациенты принимали сахароснижающие препараты в течение предыдущих 2 нед.

Известно, частота СД увеличивается с возрастом [12,13]. В то же время существуют данные, что в очень пожилой популяции частота СД уменьшается. Используя в качестве критериев СД уровень глюкозы натощак ≥ 7 ммоль/л или положительный ответ о наличии СД или приеме лекарства, было показано, что распространенность СД в возрасте > 65 лет составила 23,3% среди мужчин и 19,5% – среди женщин [24]. С возрастом этот показатель уменьшался с 23,4% в группе 65–74, до 14,6% в группе ≥ 85 лет. Аналогично сообщалось, что распространенность СД снижалась с возрастом у лиц обоего пола: у мужчин с 33,3% в возрасте < 70 лет до 25,0% в возрасте ≥ 80 лет, у женщин – с 31,7% до 22,3%, соответственно [23]. Авторы полагают, что раннее возникновение СД, связанное с высокой распространенностью ССЗ и инфаркта миокарда (ИМ) у этих больных, приводит к преждевременной смертности, и что именно это способствовало снижению частоты СД после 70 лет у тунисских больных.

В настоящем исследовании распространенность ГГ также уменьшалась после 75 лет, особенно у женщин, однако различия не были статистически значимы (таблица 1).

Важнейшим результатом является тот факт, что больше половины больных СД, в т. ч. мужчин и женщин (56,1%, 59,1%; и 52,6%, соответственно) имели только измененные лабораторные показатели, иными словами, не знали о наличии у них СД и не получали необходимого лечения. Недостаточная выявляемость СД характерна и для других исследований [25].

В литературе представлены противоречивые данные, касающиеся распространенности СД и уровня образования. В работе [23] не было выявлено подобной зависимости, тогда как в исследовании [26] показано, что частота СД у лиц с высоким образователь-

ным цензом существенно ниже, чем у лиц с образованием ниже среднего. В представленной работе достоверные различия между образованием и СД отсутствовали.

Заключение

Использование трех критериев определения СД показало, что частота его среди населения ≥ 55 лет составила 22,8%, более половины из которых не знали о наличии СД. Достоверных различий между возрастными группами мужчин и женщин, а также между различными образовательными стратами выявлено не было.

Исследование выполнялось при поддержке исследовательского гранта R01AG 026786 (National Institute of Aging, USA, 2006/09–2011/08, Biodemography of Disease and Death in Moscow).

Литература

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378 (9785): 31–40.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87 (1): 4–14.
3. International Diabetes Federation (2011). *Diabetes atlas, fifth edition*: www.diabetesatlas.org
4. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.
5. Diabetes in the UK. 2012. Key statistics on diabetes. April 2012.
6. Dunstan D, Zimmet PZ, Welborn T, et al. on behalf of the AusDiab Steering Committee. The Rising Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002; 25:829–34.
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55: 88–93.
8. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005; 28 (9): 2130–5.
9. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–41.
10. Dedov II, Shestakova MV. The problem of quality control of diabetes care in Russia as of January 2007. *Diabetes* 2008; 3: 55–8. Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В. Проблема контроля качества диабетологической помощи в России по данным на январь 2007 г. *Сахарный диабет* 2008; 3: 55–8).
11. Suntuov Yul. Modern hypoglycemic drugs used in Russia for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes* 2012; 1: 6–9. Russian (Сунцов Ю. И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет* 2012; 1: 6–9).
12. Yang W, Lu J, Weng J, et al. for the China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China, *N Engl J Med* 2010; 362: 1090–101.
13. National Diabetes Statistics, 2011, NIH Publication No. 11–3892 February 2011.
14. Dedov II. Diabetes mellitus: the development of technology in the diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Diabetes* 2010; 3: 6–13. Russian (Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие техноло-
- гий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). *Сахарный диабет* 2010; 3: 6–13).
15. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diab Care* 2013; 36: S1–110.
16. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009; 9: 293.
17. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Abbreviated Report of a WHO Consultation, © World Health Organization 2011.
18. Tyrovolas S, Zeimbekis A, Bountziouka V, et al Factors Associated with the Prevalence of Diabetes Mellitus Among Elderly Men and Women Living in Mediterranean Islands: The MEDIS Study *Rev Diabet Stud* 2009; 6: 54–63.
19. Panagiotakos DP, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med* 2005; 22: 1581–8.
20. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. The diabetes epidemic in the elderly population in Western Europe: data from population-based studies. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 110–4.
21. Bays HE, Bazata DB, Clark NG, et al. Prevalence of self-reported diagnosis of diabetes mellitus and associated risk factors in a national survey in the US population: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). *BMC Public Health* 2007; 7: 277 doi:10.1186/1471–2458–7–277.
22. Kanjilal S, Gregg EW, Cheng YJ, et al. Socioeconomic status and trends in disparities in 4 major risk factors for cardiovascular disease among US adults 1971–2002. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2348–55.
23. Hammami S, Mehri S, Hajem S, et al. Prevalence of diabetes mellitus among non institutionalized elderly in Monastir City. *BMC Endocrine Disorders* 2012; 12:15 http://www.biomedcentral.com/1472–6823/12/15
24. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, and Lustik MB. Prevalence, Awareness, and Management of Hypertension, Dyslipidemia, and Diabetes Among United States Adults Aged 65 and Older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64A (2): 256–63.
25. THE DECODE STUDY GROUP. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26 (1):61–9.
26. Agardh EE, SidorchukA, Hallqvist J, et al. Burden of type 2 diabetes attributed to lower educational levels in Sweden. *Population Health Metrics* 2011; 9: 60. http://www.pophealthmetrics.com/content/9/1/60.

Антиатерогенная и плейотропная активность разных доз аторвастатина у больных, перенесших ишемический мозговой инсульт

Бубнова М. Г.¹, Семенова Е. Г.², Аронов Д. М.¹, Батышева Т. Т.³

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России; ²ГБУЗ “Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины” филиал № 6 Департамента Здравоохранения г. Москвы; ³ГБОУ ВПО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить воздействие аторвастатина в разных дозах на показатели липидного спектра крови, гемостаза, функциональной активности эндотелия, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и суточный профиль артериального давления (АД) у больных, перенесших ишемический мозговой инсульт (ИМИ)

Материал и методы. В исследование были включены 34 больных (средний возраст 58,0±6,6 лет) после перенесенного ИМИ с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в сыворотке крови >2,5 ммоль/л и артериальной гипертензией (АГ) с уровнем АД <160/100 мм рт.ст. После рандомизации больные I группы (гр.) принимали 10 мг/сут аторвастатина, II гр. – 40 мг/сут аторвастатина в течение 12 нед. Оценивали влияние аторвастатина на липидные параметры, показатели гемостаза, концентрацию конечных метаболитов оксида азота (NO), эндотелина-1 (ЭТ-1), ангиотензина (АТ) II и серотинина крови, а также на динамику АД.

Результаты. Под влиянием аторвастатина (10 мг и 40 мг) через 12 нед. отмечено достоверное снижение уровня общего ХС на 26,6% (p<0,001) и 33% (p<0,001), соответственно, ХС ЛНП на 32% (p<0,001) и 44% (p<0,001), триглицеридов (ТГ) на 14% (p<0,001) и 24% (p<0,001). Не было отмечено изменения исходно повышенной концентрации фибриногена при приеме двух доз аторвастатина, но снижалась величина спонтанной агрегации тромбоцитов (АТр) при дозе 10 мг на 22,6% (p<0,05) и индуцированной 0,5 мкМ

и 2 мкМ аденозиндифосфатом (АДФ) при 10 мг – на 16,7% (p<0,05) и на 67,2% (p<0,01), соответственно, и при 40 мг – на 30,1% (p<0,05) и 31,6% (p<0,01). Концентрация конечных метаболитов NO повышалась и при 10 мг аторвастатина через 12 нед. на 15% (p<0,05), и при 40 мг через 6 нед. на 7,7% (p<0,05); через 12 нед. до 15,1% (p<0,01). В общей гр. больных (I гр. + II гр., n=34) на терапии аторвастатином произошло снижение концентрации ЭТ-1 на 4,8% (p<0,05) в крови. У больных, принимавших 40 мг аторвастатина, достоверно снижались уровни АТ II на 7,1% (p<0,05, n=17) и серотонина на 28,6% (p<0,05, n=11). Такие изменения сочетались с уменьшением вариабельности АД, индекса времени АД и индекса площади АД.

Заключение. У больных, перенесших ИМИ и имеющих гиперлипидемию в сочетании с АГ, подтвержден дозозависимый гиполипидемический эффект в отношении ХС ЛНП и ТГ и показана дозозависимость плейотропной активности аторвастатина.

Ключевые слова: аторвастатин, ишемический мозговой инсульт, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, плейотропные эффекты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 41-50

Поступила 29/07–2013

Принята к публикации 09/08–2013

Antiatherogenic and pleiotropic activity of various doses of atorvastatin in patients with ischemic stroke

Bubnova M. G.¹, Semenova E. G.², Aronov D. M.¹, Batysheva T. T.³

1State Research Centre for Preventive Medicine; 2Moscow Research Centre of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Branch No. 6, Moscow City Healthcare Department; 3A.I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Aim. To study the effects of various atorvastatin doses on blood lipids, hemostatic parameters, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system, and circadian profile of blood pressure (BP) in patients with ischemic stroke (IS).

Material and methods. The study included 34 IS patients (mean age 58,0±6,6 years) with serum levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) >2,5 mmol/l, arterial hypertension (AH), and BP levels <160/100 mm Hg. All participants were randomised into Groups I and II, which received atorvastatin in daily doses of 10 and 40 mg, respectively, for 12 weeks. The atorvastatin effects on lipid profile, hemostatic parameters, nitric oxide (NO) end products, endothelin-1 (ET-1), angiotensin (AT) II, blood serotonin, and BP dynamics were assessed.

Results. After 12 weeks, the patients receiving 10 and 40 mg/d of atorvastatin demonstrated a significant reduction in total CH (by 26,6% (p<0,001) and 33% (p<0,001), respectively), LDL-CH (by 32% (p<0,001) and 44% (p<0,001), respectively), and triglycerides (TG) (by 14% (p<0,001) and 24% (p<0,001), respectively). In both groups, there was no marked dynamics in the initially elevated levels of fibrinogen. In Group I, spontaneous platelet aggregation (PA) reduced by 22,6% (p<0,05). Moreover, in Group I, ADP-induced PA decreased by 16,7% (p<0,05) and 67,2% (p<0,01) for 0,5 and 2 μM of ADP, respectively. In Group II, the respective figures were 30,1% (p<0,05) and 31,6% (p<0,01). The concentration of NO end products increased in both Group I (+15% (p<0,05) after 12 weeks) and Group II (+7,7% (p<0,05) after 6 weeks; +15,5% (p<0,01) after

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М. Г.¹ – д. м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза, Семенова Е. Г.² – врач филиала № 6, Аронов Д. М.¹ – д. м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации, Батышева Т. Т.³ – д. м.н., профессор кафедры нервных болезней].

12 weeks). In all participants (Groups I and II; n=34), atorvastatin therapy was associated with a reduction in ET-1 levels by 4,8% ($p<0,05$). In Group II, there was a significant reduction in the levels of AT II (-7,1%; $p<0,05$; n=17) and serotonin (-28,6%; $p<0,05$; n=11). These changes were accompanied by reduced BP variability, time BP index, and area BP index.

В Российской Федерации (ФР) проблема предупреждения мозгового инсульта (МИ) стоит остро, поскольку страна занимает одно из первых мест по смертности от этого заболевания. Перенесенный МИ в значительной степени ухудшает состояние больного и часто приводит к инвалидизации. После перенесенного МИ к труду возвращается лишь 20% больных, из которых одна треть – люди трудоспособного возраста [1].

Профилактика МИ – приоритетная задача современной медицины. Известно, что вероятность развития повторного МИ увеличивается в >10 раз, поэтому вторичная профилактика этого заболевания не теряет своей актуальности [1]. Повторный МИ клинически протекает более тяжело, с высокой частотой осложнений как в остром, так и постинсультном периодах, что значительно повышает вероятность утраты трудоспособности [3]. В группе (гр.) больных, перенесших МИ, существенно возрастает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Это также требует активного профилактического вмешательства.

Ишемический МИ (ИМИ), в основе которого лежат процессы атеросклеротического поражения сосудов головного мозга (ГМ), доминирует, и его соотношение с геморрагическим МИ составляет 4:1 [3]. В настоящее время подчеркивается важность контроля уровня общего холестерина (ОХС) и его атерогенной фракции ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови у пациентов с сосудистой патологией с целью предупреждения развития, в первую очередь, именно ИМИ. Приоритетным подходом к проблеме профилактики как первичного, так и повторного МИ, служит активное назначение гиполипидемической терапии (ГЛТ) [4]. Показано, что снижение уровня ОХС и ХС ЛНП под воздействием статинов, признанных препаратами первого выбора, позитивно соотносится с уменьшением развития ИМИ и благоприятным влиянием на течение каротидного атеросклероза – одной из причин развития МИ [5–7]. Проведенные исследования дали основание рассматривать уровень ХС ЛНП в качестве сурrogатного маркера риска повторного ИМИ.

“Противоинсультная” активность atorvastatina была продемонстрирована в целом ряде исследований по первичной и вторичной профилактике коронарной болезни сердца (КБС) [8–11]. Возможность atorvastatina в дозе 80 мг/сут. предотвращать развитие всех случаев (фатального и нефатального) повторного МИ на 16% ($p=0,03$) и повторного фатального МИ на 43%

Conclusion. In IS patients with hyperlipidemia and AH, atorvastatin demonstrated a dose-dependent lipid-lowering effect on LDL-CH and TG, as well as a dose-dependent pleiotropic activity.

Key words: atorvastatin, ischemic stroke, hyperlipidemia, arterial hypertension, pleiotropic effects.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 41-50

($p=0,03$) убедительно показана в многоцентровом, рандомизированном исследовании SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [12]. Кроме того, целесообразность приема статина больными после перенесенного ИМИ определялась и возможностью предупреждения развития коронарных событий.

Открытым остаются вопросы о механизмах, лежащих в основе нейропротективного действия статинов, их сопряженности с дозой, со сроками первого проявления атерогенных и плейотропных эффектов статинов.

Целью настоящего исследования было изучение влияния atorvastatina в разных дозах на липиды и липопротеиды (ЛП) крови, показатели функциональной активности эндотелия, гемостаза и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также на биохимические параметры, характеризующие профиль безопасности статина у больных, перенесших ИМИ.

Материал и методы

В клиническое исследование включали лиц обоего пола (n=34) в возрасте 41–70 лет (средний возраст $58,0\pm 6,6$), перенесшие ИМИ (подтвержденный неврологом), имевшие гиперлипидемию (ГЛП) с уровнем ХС ЛНП в сыворотке крови $>2,5$ ммоль/л, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. До включения в исследование в пределах 4-х нед. и в течение всего периода наблюдения пациентам рекомендовали соблюдение ХС-снижающей диеты (Stop II, American Heart Association, АНА I) [13].

Критериями невключения пациента в исследование являлись: уровень ОХС в сыворотке крови >10 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) $>4,5$ ммоль/л, стабильное повышение уровня артериального давления (АД) $>160/100$ мм рт.ст., сахарный диабет (СД) любого типа, вторичная ГЛП, заболевания печени в активной стадии или повышение активности печеночных ферментов >2 -х раз верхнего предела лабораторной нормы, острые состояния: инфекция, обострение хронических заболеваний в период <1 мес. до начала исследования; тяжелая травма, хирургические вмешательства в период <2 мес. от начала исследования, наличие почечной недостаточности – уровень креатинина (Кр) >300 мкмоль/л или 3,5 мг/дл, женщины не в состоянии менопаузы, гиперчувствительность к статинам в анамнезе, одновременное применение других препаратов (фибратов, ниацина, нефазодона, фенитоина, циклоспорина, эритромицина, кларитромицина, азитромицина, квинупристина, кетоконазола или итраконазола).

После обследования больные методом конвертов рандомизировались в две гр.: I гр. (n=17) – больные, принимавшие atorvastatin (Липтонорм, ФАРМСТАНДАРТ, Россия) в дозе 10 мг/сут. (средний возраст – $58,5\pm 6,7$ лет) и II гр.

(n=17) – больные, принимавшие аторвастатин (Липтонорм) в дозе 40 мг/сут. (средний возраст – 57,5±6,7 лет). Доза аторвастатина в течение всего периода наблюдения (12 нед.) не изменялась.

Пациенты посещали клинику 4 раза: 0 визит (–4 нед.) – давались рекомендации по диете; I визит (до лечения) – 0 нед. – рандомизация и начало терапии; II визит (через 6 нед. лечения) – контроль терапии и обследование пациента; III визит (через 12 нед. лечения) – окончание исследования.

Характеристика больных в исследовании.

Исходно (до включения в исследование) больные обеих гр. достоверно не различались по возрасту, антропометрическим показателям, факторам риска (ФР), сопутствующей патологии, времени от момента развития сосудистого инцидента (таблица 1). Следует отметить, что все больные I и II гр. имели артериальную гипертензию (АГ). Средние уровни артериального давления (АД) находились в пределах <140/90 мм рт.ст., и длительность АГ составила в среднем <7 лет.

На момент начала исследования у большинства включенных больных (64,7%) имела место комбинированная ГЛП IIб типа и у 50% низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Часть больных до развития ИМИ уже переносили транзиторную ишемическую атаку (ТИА). У 2/3 больных, включенных в исследования, отмечена отягощенная наследственность (ОН) по развитию ССЗ. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 4 больных I гр. и у 5 больных II гр.

В течение 2 нед., предшествующих включению больных в исследование, они находились на стабильной терапии и последующие 12 нед. (таблица 2).

Методы общеклинического обследования больных включали стандартный опрос: анамнез, сопутствующие заболевания, факторы риска (ФР), проводимое лечение; физикальное обследование с определением уровней систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрических параметров – роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемого по формуле: ИМТ= кг/м², где кг – МТ человека (в кг), м – рост человека (в м).

Биохимические методы обследования: согласно протоколу исследование биохимических параметров производилось исходно, через 6 и 12 нед. от начала исследования, а через 6 нед. также определялись уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) и фибриногена (ФГ). Концентрация ОХС и ТГ (ммоль/л) определялась на автоматическом биохимическом анализаторе “Olympus AU640” фирмы “Olympus Diagnostics” (Япония). Уровень ХС ЛВП (ммоль/л) оценивали на том же автоанализаторе после осаждения липопротеидов (ЛП), содержащих аполипопротеин (апо) В, фосфовольфраматом натрия с хлоридом магния. Уровень ХС ЛНП (в ммоль/л) вычисляли по формуле Friedwald WT, et al., 1972.

Концентрация АЛТ (МЕ), АСТ (МЕ), КФК (МЕ), мочевой кислоты (МК) (мкмоль/л), глюкозы (ммоль/л) и Кр (мкмоль/л) в сыворотке крови определялась общепринятыми методами на автоматическом биохимическом анализаторе “Olympus AU640” фирмы “Olympus Diagnostics” (Япония) с помощью диагностических наборов фирмы “Olympus Diagnostics” (Япония). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73м²) рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), сокращенная форму-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с ИМИ в анамнезе, включенных в исследование

Показатели, М±SD	I гр., n=17	II гр., n=17	p
Возраст, лет	58,5±6,7	57,5±6,7	нд
Вес, кг	78,1±11,3	77,5±11,7	нд
ИМТ, кг/м ²	29,7±3,9	29,0±4,5	нд
Ожирение (ИМТ >30), (n, %)	7 (41,2)	6 (35,3)	нд
ЧСС, уд/мин	70,7±6,0	71,6±6,5	нд
САД, мм рт.ст.	136,4±11,2	135,6±9,8	нд
ДАД, мм рт.ст.	80,1±9,8	78,9±8,9	нд
ГЛП IIа типа, (n, %)	6 (35,3)	6 (35,3)	нд
ГЛП IIб типа, (n, %)	11 (64,7)	11 (64,7)	нд
Низкий уровень ХС ЛВП (n, %)	11 (64,7)	6 (35,3)	нд
ОН по ССЗ, (n, %)	11 (64,7)	12 (70,6)	нд
Курение, (n, %)	4 (24)	3 (18)	нд
Продолжительность АГ, лет	6,5±1,9	6,5±2,2	нд
ТИА в анамнезе, (n, %)	3 (17,6)	2 (11,8)	нд
ИБС в анамнезе, (n, %)	4 (23,4)	5 (29,4)	нд
ИМ в анамнезе, (n, %)	0	1 (5,9)	нд
Месяцы от ИМИ до включения в исследование	7,0±3,4	7,2±3,3	нд

Примечание: М±SD – средний показатель и стандартное отклонение; p – достоверность (по критерию Стьюдента); нд – недостоверно.

Таблица 2

Стандартная терапия больных с ИМИ в анамнезе, включенных в исследование

Препараты (n,%)	I гр., n=17	II гр., n=17	p
Диуретики	12 (70,6)	9 (52,9)	нд
Ингибиторы АПФ	11 (64,7)	12 (70,6)	нд
Бета-адреноблокаторы	5 (29,4)	5 (29,4)	нд
Антагонисты кальция	3 (17,6)	3 (17,6)	нд
Аспирин	17 (100,0)	17 (100,0)	нд

Примечание: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; p – достоверность (по критерию Стьюдента); нд – недостоверно.

ла. Уровень ФГ (г/л) определяли методом Clauss на автоматическом коагулометрическом анализаторе “ACL 9000” фирмы “Instrumentation Laboratory” (США) [14]. Агрегация тромбоцитов (АТр) регистрировалась графически с помощью автоматического двухканального лазерного анализатора АТр “230-LA” (НПФ “Биола”) турбидиметрическим методом Борна. Изучали спонтанную и аденозиндифосфат (АДФ) -индуцированную АТр при трех разведениях АДФ: 0,5 мкМ и 2 мкМ.

Продукты метаболизма оксида азота (NO, мкмоль/л) определяли по измерению концентрации в сыворотке крови стабильного продукта NO нитрит-иона (NO₂) с реактивом Грисса (Griess reagent) по методу Голикова П. П. и др. [15, 16]. В течение 3 сут. до забора крови для определения NO больным рекомендовали придерживаться низконитратной диеты – отказаться от потребления продуктов питания, являющихся основными источниками нитратов. Количественное определение эндотелина 1 (ЭТ-1, фмоль/мл, норма 0–10 фмоль/л), ангиотензина (АТ) II (пг/мл, референсные значения 10–60 пг/мл) и серотонина крови (мкмоль/л, норма 0,22–2,05 мкмоль/л) в сыворотке крови проводилось имму-

Динамика липидов и ЛП сыворотки крови на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Параметры М±SD	I гр. – аторвастатин 10 мг (n=17)			II гр. – аторвастатин 40 мг (n=17)		
	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)	p	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)	p
ОХС, ммоль/л	6,68±1,05	4,90±0,94	<0,001	6,93±0,90	4,61±1,35	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,86±0,65	1,55±0,48	<0,01	2,15±0,84	1,57±0,46	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	4,72±0,92	3,05±0,98	<0,001	4,74±1,01	2,64±1,31	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12±0,19	1,14±0,24	нд	1,21±0,19	1,26±0,19	нд
ХС ЛНП/ХС ЛВП, усл.ед.	4,21±0,56	2,68±0,61	<0,001	3,92±0,06	2,09±0,75	<0,001

ноферментным методом с помощью диагностических наборов для количественного определения показателей в биологических жидкостях.

Инструментальные методы обследования: для суточного мониторинга АД (СМАД) использовали прибор “CardioTens” фирмы “Meditech” (Венгрия) с анализом полученных результатов посредством компьютерной программы “Medibase”. В “дневное” (д) время (6ч–22ч) измерения АД и ЧСС происходили с частотой 1 раз в 15 мин, в “ночной” (н) период (22ч–6ч) – с частотой 1 раз в 30 мин. Методом СМАД оценивали основные показатели: средние значения САД, ДАД и ЧСС (суточные (24), д, н). Вариабельность АД (SD) рассчитывали, как стандартное отклонение от среднего значения и рассматривали как повышенную, если она превышала нормальные показатели, хотя бы за один период времени. “Нагрузку давлением” оценивали по индексу времени (ИВ,%) гипертонии и рассчитывали как процент измерений, в течение которого АД >135/85 мм рт.ст. и АДн 120/70 мм рт.ст. за соответствующий временной период. Индекс площади (ИП,%) рассчитывали как площадь фигуры, ограниченной сверху кривой АД, снизу – линией порогового уровня АД, т. е. ИП зависел как от степени, так и от длительности превышения критического уровня АД за исследуемый период сут. Скорость утреннего подъема (СУП) АД для САД и ДАД вычислялась как разница между максимальным и минимальным значениями АД в утренние часы, соотношенная к интервалу времени между этими значениями за период времени с 4:00 до 10:00 или до снятия монитора.

Для оценки и регистрации нежелательных явлений (НЯ) пациентам были выданы “дневники наблюдений”.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц “Microsoft Excel” и пакета прикладных программ “Statistica for Windows” v. 7.0, StatSoft Inc. (США). Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (М), среднеквадратическое отклонение (SD), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал (ДИ), для качественных данных – частоты (%). Для сравнения числовых данных использовали метод дисперсионного анализа ANOVA (для нескольких гр.), t-критерий Стьюдента для 2-х независимых выборок. Парное сравнение осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. Различия между числовыми параметрами, изменяющимися в динамике, производили с помощью t-критерия Стьюдента или парного критерия Вилкоксона. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непре-

рывность. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

Результаты исследования

Влияние разных доз аторвастатина на основные показатели липидного спектра крови

Исходно включенные в исследования больные с ИМИ в анамнезе и ГЛП двух гр. не различались по концентрации липидов и ЛП в сыворотке крови. Прием больными аторвастатина в дозе 10 мг (I гр.) в течение 12 нед. сопровождался достоверным снижением содержания в сыворотке крови ОХС на 26,6% ($p < 0,001$), ТГ на 14% ($p < 0,01$), ХС ЛНП на 32% ($p < 0,001$) и величины соотношения ХС ЛНП/ХС ЛВП на 36% ($p < 0,001$) (таблица 3). Уровень ХС ЛВП в сыворотке крови на фоне терапии не изменялся.

Переход от начальной дозы аторвастатина – 10 мг к средней дозе – 40 мг сопровождался дальнейшим снижением концентрации атерогенных липидов и ЛП сыворотки крови: ОХС на 33% ($p < 0,001$), ТГ – на 24% ($p < 0,001$), ХС ЛНП на 44% ($p < 0,001$) и величины соотношения ХС ЛНП/ХС ЛВП на 48% ($p < 0,001$). Концентрация антиатерогенного ХС ЛВП оставалась на прежнем уровне в течение 12 нед. лечения.

Объединение больных двух гр. в общую гр. (больные на дозе 10 мг с больными на дозе 40 мг, $n=34$) показало достоверное снижение уровней липидных показателей, усиливающих атерогенный потенциал крови: ОХС на 30% ($p < 0,001$), ТГ на 21% ($p < 0,001$) и ХС ЛНП на 40% ($p < 0,001$) при стабильной концентрации ХС ЛВП в сыворотке крови. Следует отметить, что у больных с повышенными уровнями ТГ $> 1,7$ ммоль/л их снижение на терапии аторвастатином в общей гр. ($n=34$) было более выраженным – на 27% с $2,44 \pm 0,56$ ммоль/л до $1,79 \pm 0,35$ ммоль/л ($p < 0,001$), чем у больных с нормальными значениями этого показателя – исходно $1,22 \pm 0,28$ ммоль/л и через 12 нед. $1,14 \pm 0,32$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Через 12 нед. лечения аторвастатином в дозах 10 мг и 40 мг удалось достичь целевых значений у сле-

дующего количество больных: ХС ЛНП <1,8 ммоль/л у 35% и 53% больных (p<0,05), ТГ <1,7 ммоль/л у 53% и 65% больных (p>0,05) и ХС ЛВП >1 ммоль/л для мужчин и >1,2 ммоль/л для женщин у 59% и 65% (p>0,05), соответственно.

Влияние разных доз аторвастатина на показатели гемостаза

Больные, перенесшие ИМИ и с ГЛП и АГ, перед включением в исследование имели высокий уровень ФГ в крови: в I гр. — 4,54±1,14 г/л и во II гр. — 4,92±1,05 г/л. На фоне 6- и 12-недельной терапии достичь достоверного снижения концентрации ФГ под воздействием двух доз аторвастатина не удалось. Хотя количество больных с высоким (≥4 г/л) уровнем ФГ в процессе терапии аторвастатином в общей гр. больных (n=34) сократилось на 23,1%: если до начала исследования количество больных с гиперфибриногенемией составило 76,5%, то через 12 нед. — 58,8%.

У 11 больных, получавших 10 мг аторвастатина, и у 11 больных, получавших 40 мг аторвастатина, была проанализирована АТр, оцениваемая по величине максимальной АТр без индукторов (спонтанная агрегация) и при наличии в качестве индуктора АДФ в конечной концентрации 0,5 мкМ и 2 мкМ (рисунок 1).

Следует отметить, что исходно показатели АТр (спонтанной и 2 мкМ АДФ-индуцированной) у больных, вошедших во II гр., имели достоверно более низкие значения. Спонтанная АТр снизилась только на фоне приема 10 мг аторвастатина на 22,6% (p<0,05), а АДФ-индуцированная АТр уменьшилась в обеих гр.: при индукторе 0,5 мкМ АДФ на 16,7% (p<0,05) на 10 мг аторвастатина и на 30,1% (p<0,05) на 40 мг аторвастатина; при индукторе 2 мкМ АДФ на 67,2% (p<0,01) и на 31,6% (p<0,01), соответственно.

Влияние разных доз аторвастатина на параметры, характеризующие функциональную активность эндотелия

До начала исследования больные двух гр. были сопоставимы по уровням конечных метаболитов NO в сыворотке крови: I гр. — 16,93±2,25 мкмоль/л и II гр. — 16,68±2,16 мкмоль/л (p>0,05). Через 6 нед. приема аторвастатина в дозе 10 мг концентрация конечных метаболитов NO в сыворотке крови не изменилась, но к 12 нед. увеличилась на 15% (p<0,05) (таблица 4). Под влиянием лечения аторвастатином в дозе 40 мг повышение содержания конечных метаболитов NO произошло к 6 нед. на 7,7% (p<0,05) и к 12 нед. усилилось практически в 2 раза до 15,1% (p<0,01).

В общей гр. больных достоверное повышение концентрации конечных метаболитов NO в сыворотке крови наблюдалось как через 6 нед. на 8,9% (p<0,05), так и через 12 нед. на 14,8% (p<0,01) терапии аторвастатином.

Изменения концентрации ЭТ-1 были обнаружены только в общей гр. (I гр. + II гр.) больных, получавших аторвастатин через 12 нед.: этот показатель снижался на 4,8% (p<0,05) (таблица 4).

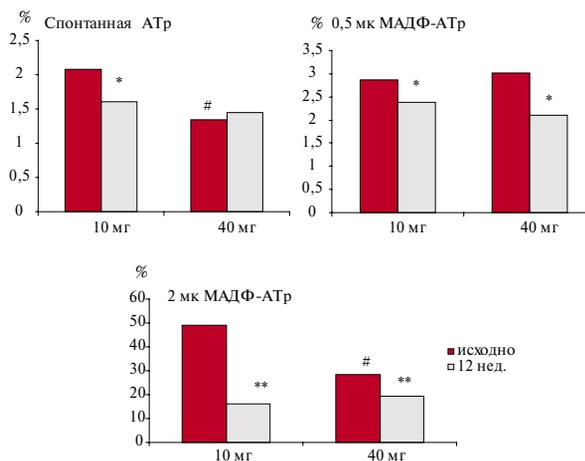


Рис. 1 Динамика АТр на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Примечание: *p<0,05, **p<0,01 – сравнение внутри гр. между значениями “исходно” и “через 12 нед.”; # p<0,05 – сравнение между гр. значений “исходно”.

Влияние разных доз аторвастатина на показатели РААС и уровень серотонина крови

В настоящей работе изучалось влияние начальной (10 мг) и средней дозы (40 мг) аторвастатина на один из основных компонентов РААС – концентрацию АТ II крови. Исходно больные двух гр. не различались по уровню АТ II в крови. Через 12 нед. снижение концентрации АТ II в крови выявлялось только на фоне приема средней дозы аторвастатина на 7,1% (p<0,05).

У больных, перенесших ИМИ и имеющих ГЛП и АГ, исходно средние уровни серотонина в сыворотке крови оказались повышенными >2,05 мкмоль/л – у больных I гр. (n=11) – 2,06±,78 мкмоль/л и у боль-

Таблица 4

Динамика показателей функциональной активности эндотелия на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Точки исследования (визиты)	Параметры М±SD	
	Конечные метаболиты NO, мкмоль/л	ЭТ-1, фмоль/мл
I гр. – аторвастатин 10 мг (n=17)		
Исходно (визит 1)	16,93±2,25	0,51±0,24
6 нед. (визит 2)	18,24±2,91	-
12 нед. (визит 3)	19,05±2,73*	0,46±0,17
II гр. – аторвастатин 40 мг (n=17)		
Исходно (визит 1)	16,68±2,16	0,49±0,24
6 нед. (визит 2)	17,96±2,01*	-
12 нед. (визит 3)	18,99±3,10**	0,44±0,18
Общая (I гр. + II гр., n=34)		
Исходно (визит 1)	16,81±2,18	0,50±0,24
6 нед. (визит 2)	18,10±2,47*	-
12 нед. (визит 3)	19,02±2,87**	0,45±0,17*

Примечание: *p<0,05, **p<0,01 – сравнение с предыдущим значением.

Таблица 5

Динамика показателей АД при СМАД на терапии разными дозами аторвастатина в течение 12 нед.

Параметры М±SD	I гр. – аторвастатин 10 мг (n=17)		II гр. – аторвастатин 40 мг (n=17)		Общая гр. – I гр. + II гр. (n=34)	
	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)	Исходно (визит 1)	12 нед. (визит 3)
Суточные						
САД _{max} , мм рт.ст.	157,8±6,4	159,0±8,2	157,5±10,1	156,1±10,4	157,7±8,3	157,6±9,4
САД _{ср.} , мм рт.ст.	128,0±8,6	126,9±8,3	99,3±11,1	126,4±8,8	127,7±7,6	126,6±8,4
ДАД _{max} , мм рт.ст.	99,3±11,1	101,7±9,8	74,6±7,4	101,4±10,0	98,3±10,5	101,5±9,8
ДАД _{ср.} , мм рт.ст.	75,3±7,8	75,4±5,5	97,4±10,1	73,9±6,2	75,0±7,5	74,6±5,8
Дневные						
САД _{max} , мм рт.ст.	157,5±6,8	158,5±8,5	157,5±10,1	156,1±10,4	157,5±8,5	157,3±9,4
САД _{ср.} , мм рт.ст.	131,8±8,7	131,4±7,3	130,1±6,9	130,3±9,8	131,0±7,8	130,8±8,5
ДАД _{max} , мм рт.ст.	99,3±11,1	101,8±9,7	97,4±10,1	101,4±10,0	98,3±10,5	101,6±9,7
ДАД _{ср.} , мм рт.ст.	78,4±9,0	79,2±5,6	77,4±8,1	77,7±7,5	77,9±8,4	78,5±6,6
ВСАД, мм рт.ст.	13,1±2,5	12,6±2,6	12,8±2,2	12,2±2,7	13,0±2,3	12,4±2,6
ВДАД, мм рт.ст.	9,4±2,1	9,1±1,8	9,5±1,9	9,5±1,7	9,4±2,0	9,3±1,7
ИВСАД, %	29,4±21,8	25,9±16,1	22,8±17,2	26,5±25,0	26,1±19,6	26,2±20,7
ИВДАД, %	17,3±21,9	13,4±14,0	14,4±16,7	14,1±17,9	15,8±19,2	13,8±15,8
ИВАД _{ср.} , %	21,1±23,2	15,2±13,6	14,9±16,4	16,9±18,1	18,0±20,0	16,1±15,8
ИПСАД, %	67,9±66,7	60,3±51,1	54,3±59,8	64,0±76,5	61,1±62,8	62,1±64,1
ИПДАД, %	29,8±43,7	19,8±23,2	20,5±29,9	24,3±42,8	25,2±37,2	22,0±34,0
ИПАД _{ср.} , %	32,5±47,6	22,8±23,1	23,4±31,8	24,6±36,9	28,0±40,1	23,7±30,3
Ночные						
САД _{max} , мм рт.ст.	140,9±15,0	132,9±16,6	137,9±10,8	137,0±11,8	139,4±13,0	134,9±14,3
САД _{ср.} , мм рт.ст.	119,6±10,2	116,6±12,3	120,3±6,8	118,2±10,2	120,0±8,6	117,4±11,2
ДАД _{max} , мм рт.ст.	83,2±9,4	79,6±8,2	80,9±10,5	79,2±9,5	82,1±9,9	79,4±8,7
ДАД _{ср.} , мм рт.ст.	67,9±7,1	67,8±6,4	68,1±6,9	65,2±5,6	68,0±6,9	66,5±6,0
ВСАД, мм рт.ст.	11,8±3,9	9,9±2,7*	10,7±3,1	11,5±3,2	11,3±3,5	10,7±3,0
ВДАД, мм рт.ст.	8,6±3,0	7,9±2,5	7,5±3,1	8,1±2,6	8,1±3,1	8,0±2,5
ИВСАД, %	43,9±33,5	39,7±37,0	47,2±21,3	39,9±28,4	45,5±27,7	39,8±32,5
ИВДАД, %	13,2±13,3	11,8±14,9	11,4±15,8	5,4±9,1	12,3±14,4	8,6±12,6
ИВАД _{ср.} , %	23,5±19,7	18,4±19,1	20,4±18,5	11,4±12,5*	22,0±18,9	14,9±16,3*
ИПСАД, %	143,9±125,7	114,1±126,6	117,5±89,1	124,2±148,2	130,7±108,1	119,1±135,8
ИПДАД, %	18,9±24,6	12,5±22,4	18,5±35,3	9,5±22,6	18,7±30,0	11,0±22,2*
ИПАД _{ср.} , %	42,9±45,5	29,4±39,3	30,2±38,8	19,2±29,8	36,6±42,2	24,3±34,7

Примечание: *p<0,05 к значению до лечения.

ных II гр. (n=11) – 3,53±1,24 мкмоль/л. Достоверное снижение на 28,6% (p<0,05) концентрации серотонина сыворотки крови наблюдалось только при приеме аторвастатина в дозе 40 мг и только к 12 нед. лечения (рисунок 2).

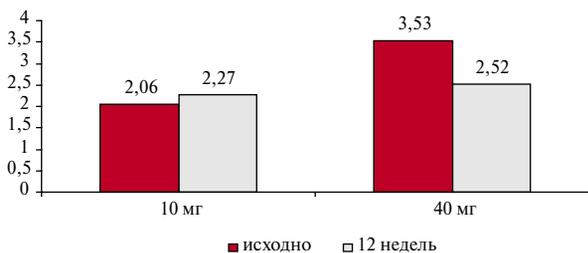


Рис. 2 Динамика концентрации серотонина (мкмоль/л) крови на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Примечание: *p<0,05 – сравнение внутри гр. между значениями “исходно” и “через 12 нед.”.

Влияние разных доз аторвастатина на уровни АД

В работе анализировали динамику уровней “офисного” АД (офАД) и суточного АД (АД₂₄) по данным СМАД. В течение 12 нед. наблюдения у больных, перенесших ИМИ и имевших АГ, средние уровни офАД на фоне терапии аторвастатином в обеих гр. оставались стабильными: в I гр. исходно 136,4±11,2/80,1±9,8 мм рт.ст. и через 12 нед. – 135,4±10,3/78,1±7,7 мм рт.ст. (p>0,05) и во II гр. – 135,6±9,8/78,9±8,9 мм рт.ст. и 133,4±10,5/78,6±7,3 мм рт.ст., соответственно (p>0,05).

Под влиянием терапии аторвастатином в дозах 10 мг и 40 мг у больных АГ и ИМИ в анамнезе изменений изучаемых показателей СМАД за сут. и в период бодрствования (д) не наблюдалось (таблица 5). В то же время по данным СМАД за ночь отмечалось достоверное снижение ВСАД при приеме 10 мг аторвастатина на 16,1% (p<0,05) и ИВАД_{ср.} на 40 мг препарата на 55,3% (p<0,05). Достоверное уменьшение ИВАД_{ср.}

Таблица 6

Динамика биохимических параметров сыворотки крови на терапии разными дозами (10 мг и 40 мг) аторвастатина в течение 12 нед.

Параметры М±SD	Дозы	Исходно (визит 1)	6 нед. (визит 2)	12 нед. (визит 3)	P ₁₋₂	P ₂₋₃
АЛТ, МЕ	10 мг	24,20±10,21	24,31±9,38	24,90±10,87	нд	нд
	40 мг	21,58±6,19	24,42±6,34	24,36±8,40	нд	нд
АСТ, МЕ	10 мг	22,32±8,30	23,11±7,54	22,85±7,10	нд	нд
	40 мг	23,88±6,39	24,89±6,01	24,93±5,60	нд	нд
КФК, МЕ	10 мг	94,07±39,16	95,30±43,71	93,30±37,23	нд	нд
	40 мг	104,59±46,55	108,44±49,17	113,81±45,48	нд	нд
Кр мкмоль/л	10 мг	86,56±8,67	85,85±6,61	84,37±6,82	нд	нд
	40 мг	88,65±9,53	86,74±7,78	86,82±9,68	нд	нд
СКФ, мл/мин/1,73м ²	10 мг	65,95±6,07	66,52±7,11	67,86±6,89	нд	нд
	40 мг	65,75±16,20	66,79±13,29	67,23±15,57	нд	нд
МК, мкмоль/л	10 мг	305,16±105,48	289,85±83,50	286,94±72,98	нд	нд
	40 мг	339,84±107,36	323,23±71,70	319,70±72,06	нд	нд
Глюкоза, ммоль/л	10 мг	5,59±0,56	5,62±0,45	5,62±0,43	нд	нд
	40 мг	5,55±0,40	5,58±0,38	5,60±0,44	нд	нд

Примечание: p₁₋₂ – сравнение между визитом 1 и визитом 2; p₂₋₃ – сравнение между визитом 2 и визитом 3; нд – недостаточно.

на 32,3% (p<0,05) и ИПДАД на 41,2% (p<0,05) по данным СМАД в период сна (н) было зафиксировано на фоне приема аторвастатина и в общей гр. больных.

В анализируемых гр. больных, получавших аторвастатин как в дозе 10 мг, так и в дозе 40 мг, не было отмечено изменения СУП АД. Но в общей гр. больных была обнаружена прямая корреляционная зависимость между СУП АД и содержанием в крови ЭТ-1. Оказалось, что в течение 12-недельной терапии аторвастатином достоверное снижение СУП САД на 27,2% (p<0,05) и СУП ДАД на 27,9% (p<0,05) имело место быть только у больных с исходно низким уровнем ЭТ-1 в крови <0,33 фмоль/мл.

Влияние разных доз аторвастатина на ЧСС, ИМТ и параметры безопасности

За период 12-недельного наблюдения за больными обеих гр. стабильными оставались такие показатели как ЧСС – в I гр. исходно 70,7±6,0 уд./мин и через 12 нед. – 74,0±5,3 уд./мин (p>0,05); во II гр. – 71,6±6,5 уд./мин и 69,5±7,3 уд./мин (p>0,05), соответственно, и ИМТ в I гр. – 29,68±3,94 кг/м² и 29,71±4,26 кг/м² (p>0,05); во II гр. – 29,04±4,53 кг/м² и 28,83±4,36 кг/м² (p>0,05), соответственно.

В исследовании использовалось мониторинговое наблюдение ряда показателей, характеризующих безопасный профиль терапии статинами (таблица 6). Больные переносили лечение начальной и средней дозами аторвастатина хорошо, не было зафиксировано развития НЯ и отказа от приема препарата. В процессе лечения разными дозами аторвастатина не изменялась активность АЛТ, АСТ и КФК, а также содержание глюкозы, МК и Кр крови и расчетной СКФ.

В общей гр. больных (n=34) к 12 нед. терапии аторвастатином было обнаружено снижение на 5,9% (p=0,05) концентрации МК в сыворотке крови с исходной 322,50±106,26 мкмоль/л до 303,32±73,34

мкмоль/л через 12 нед. При выделении подгруппы больных с исходно повышенным уровнем МК – у мужчин 420 мкмоль/л и у женщин 350 мкмоль/л, снижение содержания этого параметра через 12 нед. терапии аторвастатином было более заметным – на 16,2%, с 457,8±121,4 мкмоль/л до 383,8±94,7 мкмоль/л (p<0,01).

Обсуждение

В последние годы получены убедительные данные о клинической значимости статинов в предупреждении развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при заболеваниях, связанных с атеросклеротическим поражением артерий различных бассейнов. Аторвастатин – один из современных и мощных синтетических ингибиторов ключевого фермента биосинтеза ХС – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) -редуктазы, доказавший свою высокую гиполипидемическую и профилактическую эффективность в большом количестве клинических исследований.

В настоящем исследовании изучалась эффективность разных доз аторвастатина у больных, перенесших ИМИ, с ГЛП и АГ. Была подтверждена ранее обозначенная позиция в отношении усиления гипохолестеринемической и гипотриглицеридемической активности аторвастатина при увеличении его доз [15,16]. Обращал на себя внимание факт стабильности среднего уровня антиатерогенного ХС ЛВП в крови в процессе терапии начальной и средней дозами аторвастатина в течение 12 нед. В предыдущем исследовании у больных ИБС на фоне приема 10–20 мг (средняя доза 16,4 г) аторвастатина (Липтонорма) в течение 12 нед. было зафиксировано достоверное повышение уровня ХС ЛВП на 9,7% [17]. Установлено, что аторвастатин может увеличивать ХС-акцепторную способ-

ность ЛВП за счет стимулирования процесса – селективного удаления эфиров ХС из частиц ЛВП через SR-B1-рецепторы без заметного повышения ХС ЛВП [18]. Такой механизм свидетельствует об активации физиологического многоступенчатого процесса выведения избытка ХС из тканей, в т. ч. из артериальной стенки, при лечении аторвастатином.

После исследования SPARCL, убедительно доказавшего необходимость назначения аторвастатина, прежде всего в высокой дозе (80 мг), больным с ИМИ в анамнезе для предотвращения развития повторных сосудистых событий, активно обсуждается вопрос нейропротективных и плейотропных свойств статинов [12]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволили определить некоторые плейотропные эффекты аторвастатина, способные вносить свой вклад в нейро- и вазопротекцию при его приеме, а также обозначить зависимость этих свойств от дозы статина и выяснить временные сроки их проявления.

Влияние статинов и, в частности, аторвастатина, на концентрацию ФГ крови носит противоречивый характер. Известно, что повышенный уровень ФГ >4 г/л у больных ИМИ рассматривается как предиктор повторных тромботических осложнений [19]. В настоящем исследовании не было получено влияния на повышенную концентрацию ФГ крови у больных, перенесших ИМИ, как на начальной дозе 10 мг аторвастатина, так и на дозе, увеличенной до 40 мг.

В то же время в исследовании была отмечена позитивная способность аторвастатина уменьшать спонтанную и АДФ-индуцированную АТр, что совпадает с данными литературы и имеет важное значение для больных, перенесших ИМИ [20]. Следует подчеркнуть, что свою заметную антиагрегационную способность аторвастатин проявляет в любой дозе. Гипотезу о прямом влиянии аторвастатина на процессы тромбогенеза, подтверждают и результаты экспериментального исследования, выполненного на кроликах, которым в течение 10 нед. к пище добавляли аторвастатин [21]. У кроликов было выявлено значимое уменьшение площади тромбоцитарных отложений (тромбоцитарного тромба) по сравнению с контрольной группой. Антиагрегационное действие аторвастатина может реализовываться через снижение содержания ХС в мембранах Тр и повышение в Тр активности фермента NO-синтетазы, а также благодаря антиокислительному действию статина [22].

В опосредовании нейропротективных эффектов статинов большое внимание уделяется нормализации синтеза эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), итогом которого служит увеличение образования NO клетками эндотелия [23]. Представленное исследование подтвердило возможность аторвастатина повышать биодоступность NO, в т. ч. у больных, перенесших ИМИ. Известно, что аторвастатин увеличивает активность eNOS, активируя серин/треониновую киназу Akt кле-

ток эндотелия, подавляя клеточную экспрессию кальвеолина-1 и тормозя образование гуанозинтрифосфата (ГТФ), участвующего в посттрансляционной модификации ГТФ-связывающего белка Rho, блокирующего трансляцию матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) eNOS [24, 25]. Были установлены важные факты. Во-первых, повышение конечных метаболитов NO на терапии аторвастатином, свидетельствующее об улучшении функции эндотелия, связано с дозой препарата: чем выше доза, тем выраженнее эффект – практически в 2 раза. Во-вторых, увеличение дозы аторвастатина влечет за собой улучшение функциональной активности эндотелия по содержанию конечных метаболитов NO в более ранние временные сроки: на 40 мг уже к 6 нед., тогда как на 10 мг – достоверно только к 12 нед.

Есть подтверждения того, что статины противостоят вазоконстрикции путем снижения экспрессии пре-проэндотелина mRNA в эндотелии сосудов и высвобождения из него ЭТ 1 – мощного вазоконстриктора [26, 27]. Достоверное снижение уровня ЭТ-1 у больных ИМИ в среднем на 4,8% ($p < 0,05$) было отмечено в общей гр. больных и наблюдалось к 12 нед. терапии. Снижение ЭТ-1 в крови под воздействием аторвастатина рассматривается как положительный эффект, поскольку доказана ведущая роль ЭТ-1 в развитии церебрального вазоспазма, церебральной ишемии и диффузного повреждения мозга [28, 29].

Таким образом, назначение аторвастатина выравнивало баланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами, вырабатываемыми клетками эндотелия, что существенно для больных, перенесших ИМИ.

В последние годы появились публикации, свидетельствующие о взаимосвязи гиперхолестеринемии (ГХС) с повышенной экспрессией АТ-рецепторов I типа (АТ_I), приводящей к повышению АТ II и росту АД у человека [30]. Показано, что ГХС также стимулирует синтез ангиотензиногена и АТ II. В условиях вазоконстрикции и/или атеросклеротического поражения сосудов различные негативные биологические эффекты АТ II существенно усиливаются [31]. В эксперименте на клетках показано, что статины могут подавлять экспрессию АТ_I в изолированных гладкомышечных клетках (ГМК) артерий и снижать их чувствительность к АТ II [32]. В представленной работе у больных ИМИ в анамнезе и ГЛП, сочетающейся с АГ, на фоне 40 мг аторвастатина было обнаружено снижение концентрации АТ II в крови. Это еще раз подчеркивает сопряженность нарушений в системе транспорта ХС с уровнем АТ II в крови и указывает на то, что при более заметном снижении содержания ХС ЛНП в крови можно ожидать уменьшение степени гиперангиотензинемии. Это подтверждают и результаты работы [33].

Интересным оказался факт позитивного влияния (в виде снижения) аторвастатина на повышенную концентрацию серотонина в крови у больных, пере-

несших ИМИ. Таковой эффект проявился на фоне применения 40 мг аторвастатина. Известно, что нейромедиатор серотонин участвует в регуляции сосудистого тонуса, оказывая вазоконстрикторные эффекты посредством активации рецепторов, расположенных на мембране ГМК [34]. В большей степени чувствительны к вазоконстрикторным эффектам серотонина церебральные и коронарные сосуды, поэтому дисфункция системы серотонина может сопровождаться нарушением регуляции сосудистого тонуса. Кроме того, серотонин вызывает АТр и полимеризацию молекул фибрина, способствует повышению напряжения кислорода в крови и его потребления тканями. Снижение концентрации серотонина на фоне 12-недельной терапии аторвастатином может вносить свой вклад как в снижение АТр, так и в повышение функциональной активности эндотелия, прежде всего за счет нивелирования вазоконстрикции, что очень важно для больных, перенесших ИМИ.

Выявленные позитивные вазопротективные воздействия аторвастатина могут служить определенным фундаментом для некоторого снижения уровня АД, которое наблюдалось в проведенном исследовании. Ряд экспериментальных и клинических работ показали существование причинной связи между снижением секреции NO и возникновением АГ [35]. Известно, и о роли АТ II и ЭТ-1 в развитии АГ и поддержании повышенных уровней АД. Достоверные изменения в показателях СМАД на 10 мг и 40 мг аторвастатина произошли в ночное время и проявлялись в умеренном снижении ИВ и нормализации ВАД. Известно, что недостаточное или чрезмерное ночное снижение АД – фактор риска (ФР) развития ИМИ [36]. С высоким риском ССО связывают и повышенную ВАД.

Вероятность развития ИМИ у больных особенно высокая в утренние часы (с 4 до 10 утра). У больных, перенесших ИМИ, исходная СУП АД (как САД, так и ДАД) превышала принятую за норму 10 мм рт.ст./час и была четко связана с концентрацией ЭТ-1 в крови. Прием аторвастатина (общая гр. больных) приостановил рост СУП САД и СУП ДАД именно у больных с исходно низкой концентрацией ЭТ-1 < 0,33 фмоль/мл. Возможно, для получения подобного эффекта у боль-

ных с исходно высокой концентрацией ЭТ-1 в крови аторвастатин следует принимать более длительно и в максимальной дозе.

Аторвастатин, назначаемый в начальной и средней дозах, переносился больными хорошо. Выявленный в исследовании факт снижения уровня МК на терапии аторвастатином на 5,9% с нарастанием эффекта снижения до 16,2% при гиперурикемии, был обнаружен и другими исследователями [37, 38]. В работе японских авторов, оценивающих воздействие различных статинов в эквивалентных дозах на уровень МК в плазме крови, наибольший гипоурикемический эффект – снижение МК на 6,5%, был зафиксирован при лечении аторвастатином.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили получить дополнительные данные о плейотропных возможностях аторвастатина, применяемого в разных дозах у больных, перенесших ИМИ и имеющих сочетанную патологию (ГЛП и АГ). В работе были выявлены новые факты благоприятного влияния аторвастатина на ряд показателей, вовлеченных в развитие атеротромботических осложнений и поддержание повышенных уровней АД. Показано, что терапия аторвастатином (Липтонормом) ведет к достоверному снижению в крови концентраций активных вазоконстрикторов ЭТ-1, АТ II, серотонина, и к повышению биодоступности NO, увеличивая содержание конечных метаболитов NO, на фоне умеренного антигипертензивного эффекта и нормализации ВАД (особенно ночью).

Определено, что некоторые выявленные плейотропные эффекты могут проявляться уже при приеме начальной (10 мг) дозы аторвастатина и на ранних сроках его приема. Выраженность благоприятных нелипидных эффектов аторвастатина, обуславливающих его нейропротективный механизм, усиливается при увеличении дозы препарата. Это дает основание к назначению аторвастатина в большей терапевтической дозе, особенно больным, перенесшим ИМИ, и к более широкому применению аторвастатина в реальной клинической практике.

Литература

1. Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Isemic stroke: blood, arterial wall, antithrombotic therapy. M.: Medical book 2005. Russian (Суслина З. А. Танашян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская книга 2005).
2. Touz E, Varenne O, Chatellier G, et al. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2005; 36: 2748–55.
3. Kamchatov PR, Chugunov AV, Volovets SA, Kuzin VM. Secondary prevention of ischemic stroke. Essential question of cardiovascular disease 2010; 4: 45–9. Russian (Камчатнов П. Р., Чуగుнов А. В., Воловец С. А., Кузин В. М. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2010; 4: 45–9).
4. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 227–76.
5. Amarenco P. Lipid lowering and recurrent stroke: another stroke paradox? Eur Heart J 2005; 26: 1818–9.
6. Amarenco P, Labreuche J, Lavall e P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke 2004; 35: 2902–9.
7. Rincon F, Sacco RL. Secondary stroke prevention. Journal of Cardiovascular Nursing 2008; 23 (1): 34–41.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. 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. *The Lancet* 2003; 363: 1149-58.
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9435): 685-96.
 10. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106 (13): 1690-5.
 11. Waters DD, La Rosa JC, Barter P, et al. Effect of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to New Targets) study. *JACC* 2006; 48 (9): 1793-9.
 12. Amarenco P, Bogousslavsky S, Callahan A, et al. High-dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
 13. American Heart Association. AHA dietary guidelines: revision 2000. *Circulation* 2000; 102: 2284-99.
 14. Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol* 1957; 4: 237-46.
 15. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
 16. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678-82.
 17. Oganov RG, Aronov DM, Bubnova MG. The statin use is a paradigm of prevention and treatment of cardiovascular disease (accent on atorvastatin). *Cardiovascular therapy and prevention* 2006; 6: 95-107. Russian (Оганов Р. Г., Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 6: 95-107).
 18. Metelskaya VA. Mechanism of atorvastatin action: point of view of biologist (part I). *Atmosfera* 2006; 3: 2-8. Russian (Метельская В. А. Особенности и механизмы действия аторвастатина: взгляд биолога (часть I). Атмосфера 2006; 3: 2-8).
 19. Kochetov AG, Karnova OV, Arkqinkin AA, et al. Prognostic value of fibrinogen concentration in ischemic stroke patients free of thrombolytic therapy. *J of Neurology and Psychiatry* 2010; 12: 46-51. Russian (Кочетков А. Г., Карпова О. В., Архипкин А. А. и др. Прогностическое значение концентрации фибриногена у больных с ишемическим инсультом без проведения тромболитической терапии. Ж неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2010; 12: 46-51).
 20. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31: 2442-9.
 21. Alfon J, Palazon PC, Royo T, Badimon L. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999; 81: 822-7.
 22. Tannous M, Cheung R, Vignini A, et al. Atorvastatin increase eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1390-4.
 23. Bashkova VG, Raevskaya KS. Nitric oxide in brain injury due to neurotoxic glutamate action. *Biochemistry* 1998; 63 (7): 1020-8. Russian (Башкатова В. Г., Раевский К. С. Оксид азота в механизмах поврежде-
 - ния мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. Биохимия 1998; 63 (7): 1020-8).
 24. Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. Hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase action through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001; 103: 113-8.
 25. Laufs U, Fata VL, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997; 272: 31725-9.
 26. Dedov II, Alexandrov AA. Statin and microvessels ischemia of brain. *Consilium Medicum* 2004; 6 (9): 620-4. Russian (Дедов И. И., Александров А. А. Статины и "микрососудистая ишемия" миокарда. Consilium Medicum 2004; 6 (9): 620-4).
 27. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
 28. Gomazkov OA. Endothelin in cardiology: molecular, physiological and pathological aspects. *Cardiology* 2001; 2: 50-8. Russian (Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология 2001; 2: 50-8).
 29. Touzani G, Galbraith S, Siegl P, McCulloch J. Endothelin-B receptors in cerebral resistance arterioles and their functional significance after focal cerebral ischemia in cats. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1997; 17: 1157-65.
 30. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131-4.
 31. Wassmann S, Nickenig G, Bhm M. HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin downregulates AT1 receptor gene expression and cell proliferation in vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 1999; 21: 392-3.
 32. Daugherty A, Rateri DL, Lu H, et al. Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT_{1A} receptor. *Circulation* 2004; 110: 3849-57.
 33. Nicole AJ, van der Linde, Sijbrands EJJ, et al. Effect of low-density lipoprotein cholesterol on angiotensin II sensitivity: a randomized trial with fluvastatin. *Hypertension* 2006; 47: 1125-30.
 34. Goreltceva SU, Soboleva GN, Pushovskaya TG, et al. Possible role of metabolic disturbances of serotonin in the development of cardiac syndrome X. *Practicing physician* 2002; 4: 30-2. Russian (Горельцева С. Ю., Соболева Г. Н., Пухальская Т. Г. и др. Возможная роль нарушений метаболизма серотонина в развитии кардиального синдрома X. Практикующий врач 2002; 4: 30-2).
 35. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-92.
 36. Mashin VV, Belova LA, Grushic DV, Albert MA. Characteristics of circadian profile of blood pressure in different subtypes of ischemic stroke. *Cardiovascular therapy and prevention* 2005; 4 (6). Part II: 27-31. Russian (Машин В. В., Белова Л. А., Гришук Д. В., Альберт М. А. Характеристика суточного профиля артериального давления при различных подтипах ишемического инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (6). ч.II: 27-31).
 37. Nedogoda SV, Chumak EV, Ledyayeva AA, et al. Possible correction of hyperuricemia with metabolic syndrome atorvastatin is appropriate. *Cardiosomatica* 2012; 3: 93-7. Russian (Недогода С. В., Чумачок Е. В., Ледяева А. А. и др. Возможности коррекции гиперурикемии аторвастатином при метаболическом синдроме. КардиоСоматика 2012; 3: 93-7).
 38. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010; 29 (4-6): 321-4.

Российская экспертная система ОРИСКОН – Оценка РИСКА Основных Неинфекционных заболеваний

Шальнова С. А., Калинина А. М., Деев А. Д., Пустеленин А. В.

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

Новая медицинская технология “Оценка совокупного **РИСКА** **О**сновных **Н**еинфекционных заболеваний (ОРИСКОН)” является впервые разработанной в России экспертной системой (ЭС), позволяющей не только определить абсолютный и относительный индивидуальный совокупный риск основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в ближайшие 10 лет, но и выделить категории лиц с высоким риском, у которых профилактическое воздействие может обеспечить максимальный медико-социальный эффект и сформировать адресные базовые рекомендации по тактике управления этим риском. ЭС разработана на основе результатов 20-летнего проспективного наблюдения за большими контингентами населения, репрезентативными для страны. Перечень параметров здоровья и факторов, включенных в модель расчета риска, а также методы их оценки выбраны и сформированы на прин-

ципах доказательной медицины и основаны на стандартных методах измерения, рекомендуемых экспертами ВОЗ. ЭС не является диагностической, она предназначена для определения совокупного риска ХНИЗ и может быть применена как самостоятельно, так и в интеграции с комплексным обследованием при диспансеризации, профилактических осмотрах, на этапе доврачебного скрининга, что определяет ее ресурсосберегающий характер.

Ключевые слова: оценка риска, медицинская технология, экспертная система.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 51-55

Поступила 16/07–2013

Принята к публикации 07/08–2013

Russian expert system ORISKON – assessment of the major non-communicable disease risk

Shalnova S. A., Kalinina A. M., Deev A. D., Pustelenin A. V.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

A new medical technology ORISKON (assessment of the major non-communicable disease risk) is the first Russian expert system (ES) which not only assesses absolute and relative total levels of 10-year individual risk of major chronic non-communicable diseases (NCD), but also identifies high-risk groups and provides the basis for targeted, effective and cost-effective preventive interventions in these groups. This ES was developed using the prospective data of the 20-year follow-up of large representative population samples. Health parameters and factors used for the risk assessment were

selected and defined according to the principles of evidence-based medicine and the expert recommendations and standards by the World Health Organization. While this ES is not a diagnostic tool, it can be used for the assessment of total NCD risk on its own or as a cost-effective component of the complex examination during dispanserisation and preventive screening.

Key words: risk assessment, medical technology, expert system.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 51-55

Согласно Федеральному закону “Об охране здоровья граждан в Российской Федерации” (РФ) профилактика заболеваний, являющихся основной причиной преждевременной смертности населения и утраты трудоспособности, должна стать центральным направлением в деятельности системы здравоохранения, прежде всего в оказании первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) [1, 2].

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) определяют до 80% смертей взрослого населения. При этом установлено, что большинство этих заболеваний тесно взаимосвязаны, прежде всего, единством факторов риска (ФР), представляющих собой взаимодействующие кластеры, определяющие развитие и прогрессирование целого ряда ХНИЗ, имеющих общие ФР [3]. Проблеме профилактики этих заболеваний в последнее время уделяется особое внимание именно с позиции практического внедрения в повседневную практику ПМСП [4].

Современная парадигма профилактической медицины, ориентированная не только на выявление заболеваний, в т. ч. и на ранних стадиях, но и на оценку риска их развития, т. е. на оценку совокупного риска, позволяет оптимизировать тактику управления этим риском, прогнозировать социально-экономический ущерб от заболеваний и определять пути снижения этого ущерба. ФР, как правило, представляют собой кластеры, которые взаимодействуют между собой, усиливая риск развития ХНИЗ,

В последние годы ХНИЗ приобрели характер эпидемии в большинстве развитых стран мира. Россия занимает в последние годы первое место в мире по смертности от наиболее распространенных ХНИЗ – сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) [3, 5, 6].

Эпидемиологические исследования в России и за рубежом позволили на основе *концепции единства ФР* ХНИЗ,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: 8 (903) 238-87-83

e-mail: sshalnova@gnicpm.ru

[Шальнова С. А.* – руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ, Калинина А. М. – руководитель отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения, Деев А. Д. – руководитель лаборатории биостатистики, Пустеленин А. В. – ведущий программист].

прежде всего, поведенческих ФР и связанных с ними биологических: курение, нерациональное несбалансированное питание, чрезмерное потребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела (ИЗМТ), повышенное артериальное давление (АД), дислипидемия (ДЛП), гипергликемия (ГГ) и их сочетание, сформулировать *концепцию интегральной профилактики* основных ХНИЗ. Общность ФР и определяемых ими заболеваний послужила основой для моделирования общего (суммарного, совокупного) риска. Первые прогностические шкалы суммарного риска были получены исследователями по результатам масштабного Фремингемского исследования и прогнозировали 10-летний риск развития ИБС – стенокардии, ИБС, инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти, что позволило широко использовать эти шкалы для оценки риска в США и Канаде [7].

Между тем, показано, что влияние отдельных ФР и их сочетаний в разных популяциях, особенно различающихся по образу жизни, условиям, этническим характеристикам, особенностям питания и пр. может весьма отличаться друг от друга, о чем предупреждали авторы Фремингемской шкалы риска и другие исследователи [8, 9]. В частности, показано, что для стран Европейского региона оценка риска по Фремингемской шкале дает завышение результата оценки риска [10–13]. Разрабатываемые в последние годы в разных странах шкалы оценки суммарного риска позволяют, прежде всего, прогнозировать риск разных фатальных и нефатальных исходов сердечно-сосудистых событий (ССС) вследствие ССЗ, а проведенные сравнения степени (ст.) совпадения оценки риска ССЗ показывают их различную прогностическую значимость в разных популяциях [14–15]. Для практической профилактической медицины важно получить оценку индивидуального риска у конкретного пациента, максимально приближенную к реальной, и сформировать на этом основании индивидуальную программу профилактики, что может быть достигнуто расширением перечня характеристик, включенных в оценку риска, особенно, наиболее прогностически значимых для конкретной группы (гр.) населения (популяции).

По данным ВОЗ в России наибольший вклад в социальный и экономический ущерб общества вносят семь ведущих ФР: повышенное АД, гиперхолестеринемия (ГХС), курение, ИЗМТ – ожирение (Ож), низкое потребление овощей и фруктов, низкая физическая активность (НФА), чрезмерное потребление алкоголя [16].

В многочисленных исследованиях в РФ и за рубежом доказано, что путем целенаправленного лечебного и профилактического вмешательств, в первую очередь в отношении перечисленных ФР, можно предупредить преждевременную заболеваемость и смертность от ССЗ среди населения [3, 17, 18].

В настоящее время оценка суммарного/совокупного риска становится необходимым условием надежного определения вероятности развития ХНИЗ и их осложнений как компонента профилактических обследований. Однако до настоящего времени в России отсутствуют методы оценки совокупного риска НИЗ у конкретных лиц и на этой основе формирования экспертного заключения по индивидуальной тактике управления этим риском через клиническое и профилактическое вмешательство [9, 14, 18].

Снижение совокупного риска ХНИЗ направлено на эффективное уменьшение новых случаев заболеваний, что результативнее, чем снижение отдельного ФР, поэтому современные рекомендации признают важность контроля

именно совокупного риска развития заболеваний. Иными словами, полный контроль совокупного риска ХНИЗ – ключ к снижению бремени болезней.

На основании отечественных, проспективных, многолетних наблюдений и использования обширной базы результатов российских исследований, выполненных в ГНИЦПМ Минздрава России, была впервые создана *отечественная* шкала оценки риска фатальных ССС в течение ближайших 10 лет, основанная на системе SCORE (Systematic coronary risk evaluation) [14], но построенная для населения России. Разработанная шкала оценки суммарного риска позволяет оценить и прогнозировать индивидуальный суммарный 10-летний риск смерти от ССЗ в российской популяции с учетом пола, возраста, курения, уровней систолического АД (САД), общего холестерина (ОХС) и уровня образования, а также определять врачебную лечебную и профилактическую тактику в реальной клинической практике [19]. Расширение перечня характеристик, включенных в модель расчета суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), направлено на повышение ст. точности оценки индивидуального риска, что было использовано в отечественной системе “КардиоРиск Эксперт”, которая может быть оценена уже как первый опыт создания экспертной системы (ЭС) определения абсолютного и относительного индивидуального суммарного ССР (риска смертельных осложнений) в течение ближайших 10 лет [20].

Особенности нового способа оценки совокупного риска основных ХНИЗ (ОРИСКОН). Технология ОРИСКОН является первой российской ЭС, в которой оценивается риск в отношении гр. основных ХНИЗ, имеющих общие ФР и единые концептуальные основы профилактики.

Способ оценки совокупного риска социально-значимых ХНИЗ позволяет выделить гр. с различным уровнем абсолютного риска, что позволит практическим врачам использовать прогнозирование риска для выбора целенаправленной тактики профилактического вмешательства и управления риском, что важно для эффективной профилактики осложнений и улучшения прогноза жизни.

В качестве метода прогноза используется оценка выживаемости в регрессионной модели пропорционального риска Кокса [21,22]. Параметры модели оцениваются по выборке отдельно по полу и с учетом стратификации по образованию.

ЭС ОРИСКОН предназначена для применения в ходе массовых обследований (скринингов) различных гр. населения, может быть выполнена как врачом, так и средним медицинским персоналом, в т. ч. ЭС применима в рамках диспансеризации и профилактических медицинских осмотров [23–25]. Наиболее точная оценка риска рассчитывается в возрастном диапазоне 35–65 лет, оценка риска ограничено применима в ином возрастном диапазоне взрослого населения по причине снижения точности прогнозирования риска (допустимо применение у лиц 25–70 лет).

ЭС ОРИСКОН формирует индивидуальное заключение и базовые рекомендации по снижению повышенного риска. ЭС может быть использована для формирования базы данных и получения отчетов, как по результатам первичного обследования, так и в динамике.

Профиль риска и выживаемость за 10 лет оцениваются на основании анализа данных смертности от всех причин (ОС), в т. ч. и от социально значимых заболеваний, за когортой >20 тыс. мужчин и женщин, обследованных в рамках популяционных исследований в ГНИЦ профилактической медицины.

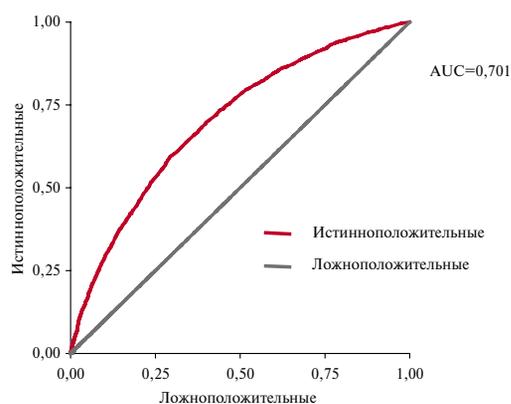


Рис. 1. ROC кривая для шкалы смертности от ХНИЗ (мужчины).

Описание обследованных когорт

Мужская когорта состоит из случайной выборки мужчин 1916–1935 гг рождения, обследованных в 1975–1977 гг. Обследование являлось типичным скринингом по выявлению ССЗ и проходило по строго стандартизованному протоколу с предварительным обучением персонала методам эпидемиологического обследования. В когорте были обследованы 7815 человек. Кроме того, в мужскую когорту добавлены 6976 наблюдений из аналогичных эпидемиологических программ.

Женская часть исследования представлена серией когорт общей численностью 6142 человек.

Программы обследования в общей части совпадали по использованию единых унифицированных вопросников и методов измерений, стандартизованных по принципам проведения международных кооперативных программ.

Проспективное наблюдение за смертностью обследованных когорт осуществлялось по протоколам кооперативных программ [26,27]. С интервалом в 2–5 лет проводились определения жизненного статуса находящихся в программе путем направления запросов в Центральное адресное бюро, телефонных контактов и визитов по адресу проживания. В случае смерти обследованного выясняли и кодировали причины смерти по врачебному свидетельству о смерти согласно Международной классификации причин смерти. В случае переезда обследованного в пределах города, выяснялся его новый адрес, и далее процедура возобновлялась по новому адресу. В случае выезда из города или отсутствия нового адреса, выяснялась (или экстраполировалась) дата цензурирования (прекращение наблюдения за статусом обследованного). На основании данных обследования, времени проспективного наблюдения и группировки причин смерти проводилось моделирование.

Данный профиль включает *общие ФР*, влияние которых на риск смерти от НИЗ оценивается с более высокой точностью и достоверностью.

Основные параметры, включенные в оценку риска:

- Возраст
- Пол
- Уровень образования
- Уровень САД
- Уровень диастолического АД (ДАД)
- Частота сердечных сокращений (ЧСС)
- Уровень ОХС
- Уровень триглицеридов (ТГ)
- Индекс МТ (ИМТ)
- Наличие болей в грудной клетке при напряжении – вероятности стенокардии напряжения по стандартному вопроснику ВОЗ.

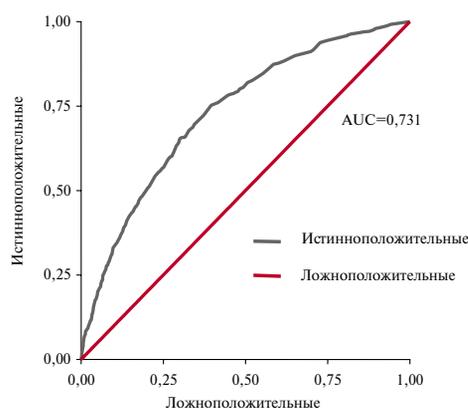


Рис. 2. ROC кривая для шкалы смертности от ХНИЗ (женщины)

- ИМ в анамнезе
- Мозговой инсульт (МИ) в анамнезе
- Сахарный диабет (СД) – стандартный вопросник/анамнез/гипергликемия натощак
- Курение
- Потребление алкоголя

Дополнительные параметры, регистрируемые в ЭС ОРИСКОН, не включенные в оценку риска, но учитываемые при формировании индивидуальных рекомендаций:

- Личный анамнез (онкологические заболевания)
- Семейный анамнез (наследственная отягощенность по ССЗ)
- Наличие антигипертензивной терапии (АГТ) в момент обследования
- Вероятность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)
- Уровень глюкозы
- Уровень стресса
- Уровень ФА
- Нерациональное питание (потребление овощей и фруктов)

Профилактическое обследование с использованием ЭС ОРИСКОН включает следующие процедуры:

- Опрос по стандартной анкете (компьютерный опрос), состоящей из модулей: общая информация; личный и семейный анамнез; боли в грудной клетке при напряжении (стенокардия напряжения); респираторные симптомы; привычки (курение, питание, ФА); стресс.

- Лабораторно-инструментальное обследование: измерение АД, ЧСС, антропометрия (рост в м, вес в кг) с расчетом ИМТ, окружности талии (ОТ), забор крови на содержание ОХС, глюкозы.

Совокупный риск является расчетным показателем риска индивидуума, соответствующим социально-демографической страты, к которой он отнесен (абсолютный риск) при сравнении с референсным уровнем популяционного риска той же страты (относительный риск), и оценивается по следующим категориям абсолютного риска и относительного риска:

- *оптимальный риск* – 1-й квинтиль популяционного риска каждой социально-демографической страты;
- *низкий риск* – 2-я квинтиль популяционного риска каждой социально-демографической страты;
- *умеренный риск* – 3-я квинтиль популяционного риска каждой социально-демографической страты;
- *высокий риск* – 4-я квинтиль популяционного риска каждой социально-демографической страты;
- *очень высокий риск* – 5-я квинтиль популяционного риска каждой социально-демографической страты;

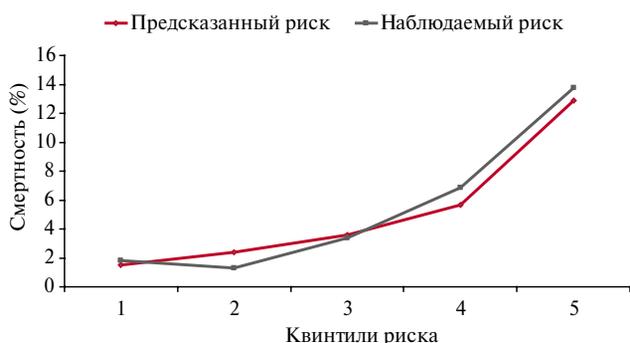


Рис. 3 Валидизация прогноза смерти от ИБС (Многофакторная профилактика ИБС, Москва).

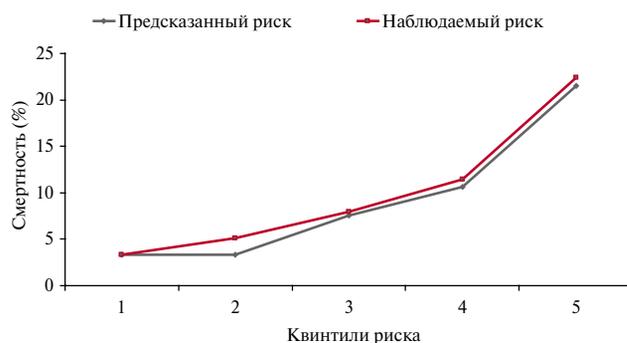


Рис. 4 Валидизация прогноза смерти от ХНИЗ (Многофакторная профилактика ИБС, Москва).

Профилактическое консультирование проводится врачом по принятым технологиям профилактического консультирования [25] с учетом результатов оценки риска и выявленных приоритетных ФР для конкретного обследуемого.

Таким образом, ЭС ОРИСКОН позволяет на основе простых характеристик с доказанной высокой прогностической значимостью для российской популяции в отношении совокупного 10-летнего риска смерти от основных ХНИЗ оценить индивидуальный риск, вклад в него отдельных управляемых факторов и сформировать базовое заключение по снижению риска.

Для оценки предсказательной способности модели была использована характеристическая кривая ROC (Receiver Operating Characteristic curve). Это метод графического представления мощности диагностического теста, при использовании которого на вертикальную ось проецируется вероятность истинно-положительного результата теста (чувствительность), на горизонтальную — вероятность ложноположительного результата (специфичность). Для получения численного значения клинической значимости теста, а также для сравнения двух тестов, используется показатель AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой. Чем точнее тест, тем ближе площадь под кривой к 1,0; если же результаты теста объясняются случайностью, площадь под кривой будет равна 0,5. Иными словами, ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных результатов от количества неверно классифицированных отрицательных результатов для каждого уровня используемого правила.

На рисунках 1 и 2 представлены ROC-кривые прогностической значимости модели ОРИСКОН для оценки фа-

тальных случаев ХНИЗ для мужчин и женщин, соответственно.

В представленной модели AUC для мужчин составила 0,701; для женщин — 0,731. Согласно экспертной шкале значений AUC результат как для мужчин, так и для женщин можно оценить как хороший.

Валидизация модели была осуществлена на независимой (контрольной) когорте данных программы многофакторной профилактики ИБС на примере неорганизованной популяции мужчин 40–69-летнего возраста г. Москвы.

На рисунках 3 и 4 приведены квинтильные распределения расчетных рисков смертности от ССЗ и от ХНИЗ за 10 лет, предсказанных по результатам моделирования на основе переменных ЭС ОРИСКОН, и фактически наблюдаемые показатели смертности от этих причин в контрольной когорте.

Совпадение кривых как по риску ИБС ($\chi^2=6,08$, $p<0,05$), так и по риску ХНИЗ ($\chi^2=4,72$, $p=0,05$) свидетельствует о достоверности предсказательной значимости шкалы риска ЭС ОРИСКОН по этим причинам смерти.

Таким образом, результаты валидации модели оценки риска в ЭС ОРИСКОН продемонстрировали высокую прогностическую значимость предложенной модели и адекватность включения выбранных переменных в модель риска, что свидетельствует об эффективности предложенной модели. Полученные результаты позволяют рекомендовать способ оценки совокупного риска ХНИЗ (ЭС ОРИСКОН) для применения в реальной практике профилактических обследований взрослого населения для формирования индивидуальных программ профилактики.

Литература

1. Federal law dated November 21, 2011. № 323-FL "About health protection of the of the citizens in the Russian Federation". http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc; base=law; n=121895&utm_campaign=hotdocs_day5572942&utm_source=ya.direct&utm_medium=cpc&utm_content=55768005 Russian (Федеральный Закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ "Об охране здоровья граждан в Российской Федерации". http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc; base=law; n=121895&utm_campaign=hotdocs_day5572942&utm_source=ya.direct&utm_medium=cpc&utm_content=55768005).
2. State program of the public health development in Russian Federation. <http://www.rosminzdrav.ru/health/72>. Russian (Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации. <http://www.rosminzdrav.ru/health/72>).
3. World Bank (2005). Dying too young: addressing premature mortality and ill health due to noncommunicable diseases and injuries in the Russian Federation (2005). Washington, DC, World Bank.
4. Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf.
5. Oganov RG, Maslennikova GYa. Mortality from cardiovascular and other noncommunicable diseases among the working population of Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2002; 2 (3):4–8. Russian (Оганов Р. Г., Масленикова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3:4–8).
6. WHO Regional Office for Europe. Course on the recovery. European strategy of noncommunicable diseases prevention. EUR/RC56/R22006:60. <http://www.who.int/pubrequest/Russian%20ВОЗ%20Европейской%20Региональное%20бюро. Курс на выздоровление. Европейская стратегия профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями. EUR/RC56/R22006:60>.
7. Eichler K, Puhan MA, Steurer J, et al. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. Am Heart J 2007; 153:722–31.
8. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991; 83:356–62.
9. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001; 286:180–7.

10. Menotti A, Puddu PE and Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21:365–70.
11. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Comm Health* 2003; 57:634–8.
12. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 3:1–9.
13. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002; 31:817–22.
14. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
15. Ramsay SE, Morris RW, Whincup PH, et al. Prediction of coronary heart disease risk by Framingham and SCORE risk assessments varies by socioeconomic position: results from a study in British men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18 (2):186–93.
16. Global Programm on Evidence for Health Policy; WHO, World health Report, 2002.
17. Kalinina AM. Influence of the multifactor ischemic heart disease prevention on some health indicators and prediction of life (10-year follow-up). The author's abstract of the Doct Diss. М 1993; 46 p. Russian (Калинина А. М. Влияние многофакторной профилактики ишемической болезни сердца на некоторые показатели здоровья и прогноз жизни (10-летнее наблюдение). Автореф докт мед наук. М. 1993; 46 с).
18. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–19.
19. Shalnova S, Oganov RG, Deev AD. Cardiovascular risk assessment and management for the population of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2004; 3 (4): 4–11. Russian (Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д. Оценка и управление риском сердечно-сосудистых заболеваний для населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3 (4):4–11).
20. Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM, et al. A new method for evaluation of individual cardiovascular risk for the total population of Russia. *Kardiologia* 2008; 48 (5): 87–91. Russian (Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Калинина А. М. и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России. Кардиология 2008; 48 (5): 87–91).
21. Hense HW, Schulte H, Lowel H, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 3:1–9.
22. Rose GA, Blachburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*. WHO Monograph series No. 56 Geneva 1982, pp.149–153, 178 p.
23. Order of the Ministry of health of the Russian Federation from December 3, 2012 № 1006н "On approval of the clinical examination of certain groups of the adult population". <http://base.garant.ru/70355634> Russian (Приказ Министерства РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп населения". <http://base.garant.ru/70355634>).
24. Order of the Ministry of health of the Russian Federation from December 6, 2012 № 1011н "On approval of the procedure of preventive medical examinations". <http://mzsrrf.consultant.ru/page.aspx?1029514>. Russian (Приказ Министерства РФ от 6 декабря 2012 г. № 1011н "Об утверждении порядка проведения профилактических медицинских осмотров". <http://mzsrrf.consultant.ru/page.aspx?1029514>).
25. Methodological recommendations on organization and conduct of a medical examination and preventive medical examinations. <http://profmed.rosminzdrav.ru/documents/view00011/default.asp>. Russian (Методические рекомендации по организации и проведению диспансеризации и профилактических медицинских осмотров. <http://profmed.rosminzdrav.ru/documents/view00011/default.asp>).
26. Cox DR and Oakes D. *Analysis of Survival Data*, London: Chapman and Hall, 1984:175 p.
27. Cox DR. *Regression Models and Life Tables (with Discussion)*. *J Royal Statistical Society, Series B*, 1972; 34:187–220.

Подписка на 2014 г.

**КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА**
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**
Russian Journal of Cardiology

На сайте Издательства – www.ros cardio.ru открыта подписка на электронную версию журналов на 2014 г.

Электронная версия журнала – это:

- оперативное получение информации
- мобильность
- независимость

Подписка через сайт – это: удобство оформления и оплаты

Журнал	Электронная версия	Бумажная версия*	Электронная+ бумажная версия*
 Российский кардиологический журнал (6 номеров)	500,00 руб.	760,00 руб.	±260 860,00 руб.
 Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)	500,00 руб.	890,00 руб.	±390 990,00 руб.
 +  РКЖ+КТиП (по 6 номеров)	1000,00 руб.	1650,00 руб.	±2650 1850,00 руб.

*Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Смирнова М. Д., Агеев Ф. Т., Свирида О. Н., Ратова Л. Г., Коновалова Г. Г., Тихазе А. К., Ланкин В. З.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. Москва, Россия

Актуальность. В связи с возможным глобальным потеплением климата становится актуально изучение влияния аномальной жары на организм человека и разработка методов защиты населения от ее последствий.

Цель. Изучить влияние экстремальных климатических условий (жары) на состояние гемодинамики, электролитного обмена, окислительного стресса (ОС) и качество жизни (КЖ) больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материал и методы. В исследовании участвовали 123 пациента: 52 мужчины и 76 женщин с умеренным (17,3%) и высоким/очень высоким (82,7%) риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Измерялись офисное артериальное давление (АД), скорость распространения пульсовой волны (СПВ), определялись концентрации калия (К) и натрия (Na), окисленных липопротеидов низкой плотности, малонового диальдегида (МДА) в плазме, активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах, рассчитывалось отношение МДА/СОД, заполнение визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки КЖ, оценочной клинической шкалы тревоги Шихана, опросника, специально разработанного для этого исследования.

Результаты. Доля пациентов отмечавших субъективное ухудшение в период жары 46,3%. Количество ССО ($p=0,009$) больше во время жары, чем в период после ее окончания. Во время жары отмечалось

снижение систолического АД (САД) ($p=0,004$), диастолического АД (ДАД) ($p=0,04$), СПВ ($p=0,05$), частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p=0,06$). Отмечалось увеличение уровня Na ко 2 визиту ($p=0,002$). Число ССО во время жары отрицательно коррелировало с динамикой СПВ ($r=-0,304$, $p=0,000$), САД ($r=-0,225$, $p=0,009$) и ДАД ($r=-0,292$, $p=0,001$) и положительно с динамикой концентрации Na. КЖ отрицательно коррелировало с возрастом ($r=-0,202$, $p=0,03$). В период летней жары у обследованных пациентов наблюдалось развитие ОС. В период последующего понижения температуры параметры нормализовались.

Заключение. Летняя жара, даже не выходящая за границы климатической нормы, ассоциируется с увеличением числа ССО у части больных ССЗ. Ухудшение самочувствия в жару отмечали 46,3% больных. С худшей адаптацией к жаре ассоциировалось развитие ОС, меньшая степень снижения АД и СПВ, более выраженное повышение уровня Na, а также более старший возраст.

Ключевые слова: жара, риск сердечно-сосудистых осложнений, адаптация к жаре.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 56-61

Поступила 25/04–2013

Принята к публикации 14/05–2013

Health effects of hot summer weather in patients with intermediate and high cardiovascular risk

Smirnova M. D., Ageev F. T., Svirida O. N., Ratova L. G., Konovalova G. G., Tikhadze A. K., Lankin V. Z.

A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Background. The potential global warming justifies the need for further investigation of the impact of abnormally hot summer weather on health and the prevention of these negative health effects.

Aim. To study the effects of extreme climatic conditions (hot weather) on hemodynamics, electrolyte metabolism, oxidative stress (OS), and quality of life (QoL) in cardiac patients.

Material and methods. In total, the study included 123 patients (52 men and 76 women) with intermediate (17,3%) and high or very high (82,7%) cardiovascular risk. The following parameters were assessed: office blood pressure (BP), pulse wave velocity (PWV), plasma levels of potassium (K), sodium (Na), oxidized low-density lipoproteins (oxLDL), and malondialdehyde (MDA), erythrocyte activity of superoxide dismutase (SOD), and MDA/SOD ratio. The QoL scale, Shikhan clinical anxiety scale, and a questionnaire specifically designed for this study were also used.

Results. Subjective health deterioration in hot weather was reported by 46,3% of the participants. The number of cardiovascular events (CVE) was higher during the hot weather period, compared to the following period

($p=0,009$). Hot weather was associated with a reduction in the levels of systolic BP (SAD; $p=0,004$), diastolic BP (DBP; $p=0,04$), PWV ($p=0,05$), and heart rate (HR; $p=0,06$). The levels of Na were elevated by the second visit ($p=0,002$). The number of CVE during the hot weather period negatively correlated with the dynamics of PWV ($r=-0,304$, $p<0,001$), SBP ($r=-0,225$, $p=0,009$), and DBP ($r=-0,292$, $p=0,001$) and positively correlated with the Na concentration dynamics. There was a negative correlation between QoL and age ($r=-0,202$, $p=0,03$). The hot weather period was characterised by the OS development, with the OS regression during the subsequent colder period.

Conclusion. Hot summer weather, even within the climatic norm range, is associated with increased CVE risk in some cardiac patients. Negative health effects of hot weather were self-reported by 46,3% of participants. Inadequate heat adaptation was linked to OS development, lesser degree of BP and PWV reduction, more pronounced Na elevation, and older age.

Key words: hot weather, cardiovascular risk, heat adaptation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 56-61

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: 8 (495) 414-72-94, 8 (926) 165-11-39

e-mail: naliya1@yandex.ru

[Смирнова М.Д.* – к. м.н., н. с. НДО, Агеев Ф. Т. – д. м.н., профессор, руководитель НДО, Свирида О. Н. – к. м.н., м. н. с. НДО, Коновалова Г. Г. – к. б.н., с. н. с. лаборатории биохимии свободно-радикальных процессов, Тихазе А. К. – д. м.н., профессор, в. н. с. лаборатории биохимии свободно-радикальных процессов, Ланкин В. З. – д. б.н., профессор, руководитель лаборатории биохимии свободно-радикальных процессов].

Потепление климата, согласно оценкам экспертов Межправительственной группы экспертов по изменению климата – IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change), в ближайшие годы будет продолжаться. Существуют различные прогнозные модели изменения климата. Вероятные диапазоны глобального среднего потепления находятся в пределах от 1,8° до 4,0 °С. При этом прогнозируется увеличение числа дней с экстремально высокой температурой, учащение волн тепла (≥ 3 дня) и сильных осадков [1]. В связи с этим растет актуальность изучения влияния аномальной жары на организм человека и разработки методов защиты населения от ее последствий. Согласно рекомендациям ВОЗ, “практически при всех хронических болезнях период аномальной жары сопряжен с дополнительным риском смерти или обострения. Это в наибольшей степени доказано для больных с психическими нарушениями, в т. ч. с депрессией, лиц, страдающих диабетом (СД), а также расстройствами функций легких, сердечно-сосудистой системы и мозгового кровообращения” (ВОЗ, 2010) [2]. К сожалению, аномальную жару трудно предугадать, а следовательно сложно запланировать и провести исследование непосредственно во время нее. Большинство исследований влияния волн жары носили ретроспективный характер, а, значит, не были лишены всех ограничений, характерных для таких исследований [3–5]. Другая группа исследований связана с искусственным моделированием теплового стресса (ТС), что позволяет изучить механизмы его влияния на организм [6–8]. Однако участие в этих исследованиях больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является неэтичным. Таким путем можно изучить реакции только здорового организма, а главный вопрос – механизмы адаптации и дезадаптации к ТС кардиологических больных, останется без ответа. Еще один возможный путь решения этой проблемы – изучить влияние обычной, типичной для данной местности, “не аномальной” летней жары на больных ССЗ. Этот путь был использован в настоящем исследовании, целью которого было изучение влияния экстремальных климатических условий (жары) на состояние гемодинамики, электролитного обмена, окислительного стресса (ОС) и качество жизни (КЖ) больных ССЗ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 123 пациента: 52 (40,6%) мужчины и 76 (57,4%) женщин, с умеренным (17,3%) и высоким/очень высоким (82,7%) риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [9]. Средний возраст больных, включенных в исследование, составлял $61,9 \pm 9,9$ лет, средний индекс массы тела (ИМТ) – $29,6 \pm 5,6$ кг/м². При этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) была выявлена у 39,8%, артериальная гипертония (АГ) – у 92,2%, различные клинически значимые нарушения ритма сердца (НРС): экстрасистолия, пароксизмальная или постоянная формы фибрилляции предсер-

дий (ФП) – у 42,2%, доля больных СД типа 2 (СД-2) составила 9,2%. Терапия оставалась неизменной весь период наблюдения.

Всем больным проводили комплексное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, электрокардиография (ЭКГ), измерение офисного артериального давления (АД), биохимический анализ крови, включая определение концентрации калия (К) и натрия (Na), сфигмографию – определение скорости распространения пульсовой волны (СПВ). Больным также предлагали для заполнения ряд опросников:

- Оценочная клиническая шкала тревоги Шихана,
- Визуально-аналоговая шкала (ВАШ): оценивалось КЖ как по состоянию на приеме,
- Опросник, специально разработанный авторами для этого исследования. Вопросы, задаваемые в нем, касались местонахождения больного во время волны жары, его самочувствия, продолжительности рабочего дня, количества гипертонических кризов (ГК), вызовов скорой медицинской помощи (СМП), обращений к врачу, характера терапии и т. п.

Для оценки уровня ОС определяли содержание окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛНП) в плазме крови, используя иммуноферментный набор Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция). Содержание продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) – преимущественно малоновый диальдегид (МДА), определяли в плазме крови, используя диагностические тест-наборы фирмы “АГАТ” (Россия). Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах оценивали, используя диагностические тест-наборы RANSOD фирмы RANDOX (USA). На основании результатов анализов рассчитывали отношение МДА/СОД, характеризующее “окислительный потенциал” крови; для расчетов использовали показатели содержания МДА в нмолях/л и активности СОД в ед/г гемоглобина (Hb).

Дизайн исследования

I этап (исходно). Май 2012 г. Отбор пациентов.

II этап (1 визит). Был запланирован в случае наступления жары (максимальная температура $>29^{\circ}\text{C}$). Такая температура рассматривается как “пороговая” для жителей зоны умеренного климата [10]. За период 09.07.–09.08.2012 г. температура, равная и превышающая “пороговую” наблюдалась в течение 8 дней. (<http://meteoinfo.ru>). В этот период (период жары) проводился активный вызов участников исследования и их повторное обследование.

III этап (2 визит). Заключительное обследование в сентябре–октябре 2012 г.

В качестве конечных точек рассматривались острые инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации, вызовы СМП («03»), дни нетрудоспособности, ГК, внеплановые визиты к врачу. Также рассматривалась комбинированная конечная точка (ККТ) – количество нежелательных явлений в период жары (ККТж) и после ее окончания (ККТп). $\text{ККТ} = (\text{ОИМ} + \text{ОНМК} + \text{госпитализации} + \text{внеплановые визиты к врачу} + \text{ГК} + \text{вызовы “03”})$.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Значения с распределением признаков, отличных от нормальных, проводили с помощью критерия Мак-Уитни. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера не превышающей 5% ($p < 0,05$). Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Сравнение

Таблица 1

Количество осложнений в период жары и после ее окончания

	Жара	П/жары	p
“Обострение ХСН”	20,2%	6,4%	0,005
НРС	26,6%	20%	нд
ОИМ	0	0	нд
ОНМК	0	0	нд
ККТ	1,46 (0,51;2,40)	1,04 (-0,1;2,2)	0,009
ГК	0,46 (0,24;0,67)	0,1 (0,03;0,7)	0,001
Госпитализации (ССЗ)	0	0,03 (-0,01;0,02)	нд
Госпитализации (другие причины)	0,19 (-0,19;0,59)	0,55 (-0,07;1,18)	0,07
Визиты в поликлинику внеплановые	0,4 (0,12;0,71)	0,03 (-0,05;0,08)	0,01
Дни нетрудоспособности	0,37 (-0,10;0,87)	0,31 (-0,23;0,85)	нд

распределения качественных признаков проводили с использованием точного критерия Фишера. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой (Me) и 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Для оценки динамики показателей использовали однофакторный анализ динамики в контрольных и основных группах. Для критерия Даннета представлены р-значения.

Результаты и обсуждение

Метеоусловия в период исследования

В мае 2012г среднемесячная температура составляла 15,1⁰С (отклонение от нормы +1,9⁰С).

На 1-й точке среднемесячная температура составляла 20,9⁰С (отклонение от нормы +1,7⁰) в июле и 17,7⁰С в августе (отклонение от нормы +0,7⁰С). “Пороговой” среднесуточной температурой в Московском регионе принято считать среднесуточную +22,7⁰С [11]. Число дней со среднесуточной температурой >+22,7⁰С составило 11 в июле и 2 в августе. Такая температура держалась 4 дня подряд в июле с 08.07.12 по 12.07.12, затем 3 дня подряд 30.07.12–01.08.12. За период с 08.07.12 по 09.08.12. максимальная температура была 32,5⁰С, зафиксирована 07.08.12 (+7,1 нормы).

На 2-й точке – в сентябре 2012г – среднемесячная температура 12,9⁰С при норме 11,3⁰С.

ССО и КЖ во время жары и в период после ее окончания (с середины августа по сентябрь 2012г)

За весь период наблюдения у участников исследования не было ни одного ОИМ или ОНМК. Количество других нежелательных явлений было не велико (таблица 1). Вышесказанное согласуется с данными эпидемиологических исследований, согласно которым смертность от ССЗ имеет ярко выраженный сезонный характер с минимумом

в августе и максимумом в январе [11]. В среднем смертность от ИБС (для всех возрастов) в январе достигает 127% от аналогичного показателя для августа, а смертность от ОНМК –134%, соответственно.

Тем не менее, 20,2% больных жаловались на “обострение или возникновение симптомов сердечной недостаточности (СН): одышки, отеков ног во время жары, 26,6% – на сердцебиение и перебои в работе сердца. Количество ССО: ГК (p=0,001), внеплановых визитов в поликлинику (p=0,01), ККТ (p=0,009), было больше во время жары, чем в период после ее окончания.

Доля пациентов, отмечавших субъективное ухудшение состояние здоровья в период жары составляет 46,3%. Таким образом, >50% пациентов хорошо адаптировались к жаре и не испытывали связанного с ней дискомфорта. Более того, отмечалось улучшение КЖ, что нашло отражение в росте баллов по ВАШ на всех визитах (таблица 2). Имела место небольшая отрицательная корреляция между возрастом и динамикой ВАШ (r=-0,202, p=0,03). Взаимосвязи между возрастом и количеством осложнений не выявлено. Возможно, это объясняется малой долей (n=10) лиц >75 лет, самого уязвимого для ТС возраста.

“Ухудшение во время жары” по данным анкеты ассоциируется с более высоким уровнем тревожности на 2 визите, когда и заполнялись анкеты, что подтверждает субъективный характер этого параметра (62,0–57,6; 73,0) балла, vs 48,0 (45,1; 57,5) баллов (p=0,005). Также (на уровне тенденции) этот параметр ассоциируется большим ККТп – 1,8±6,9 vs 0,7±2,4 (p=0,06) и большим количеством дней, проведенных в условиях жары – 14,1±16,2 дней vs 9,3±3,8 дней (p=0,06).

Таблица 2

Динамика уровня тревоги и качества жизни во время жары и после ее окончания.

	Исходно (май 2012)	1 визит (жара)	P ₁	2 визит (сентябрь 2012)	P ₂
ВАШ, баллы	62,0 (59,1;69,0)	66,2 (63,2;69,2)	0,01	65,4 (63,3;69,6)	0,007
Шкала Шихана, баллы	62,1 (56,2;68,1)	61,9 (55,7;68,1)	нд	68,7 (53,1;64,2)	нд

Таблица 3

Изменение гемодинамических и электролитных показателей у больных ССЗ во время жары и после ее окончания

	Исходно (май 2012)	1 визит (жара)	P ₁	2 визит (сентябрь 2012)	P ₂
САД, мм рт.ст.	136,0 (131,9;148,6)	130,4 (127,0;156,1)	0,004	131,9 (129,0;137,4)	0,046
ДАД, мм рт.ст.	82,7 (80,5;84,8)	79,9 (78,2;85,1)	0,01	81,4 (79,7;83,1)	нд
ЧСС, уд/мин	66,3 (64,6;68,1)	64,7 (63,3;64,3)	0,08	66,1 (64,3;67,9)	нд
СПВ, м/с	14,6 (14,0;15,8)	14,3 (13,7;15,1)	0,05	14,4 (13,9;15,6)	нд
К, ммоль/л	4,6 (4,5;4,7)	4,5 (4,4;4,6)	<0,1	4,5 (4,4;4,6)	нд
Na, ммоль/л	142,6 (142,2;143,0)	143,0 (142,6;143,5)	нд	143,4 (143,0;143,9)	0,002

Изменения гемодинамических показателей во время жары и после ее окончания

Динамика АД, ЧСС и СПВ представлена в таблице 3.

У больных ССЗ во время жары отмечается снижение САД ($p=0,004$), ДАД ($p=0,04$), СПВ ($p=0,05$), тенденция к уменьшению ЧСС ($p=0,06$). Изменения ДАД и СПВ сошли “на нет” после окончания жары, уровень САД продолжал быть ниже исходного ($p<0,05$). Прослеживается умеренная отрицательная корреляция между ККТж и динамикой СПВ ($r=-0,304$, $p=0,0004$), САД ($r=-0,225$, $p=0,009$) и ДАД ($r=-0,292$, $p=0,001$) во время жары.

Таким образом, изменения гемодинамических параметров носили положительный характер и соответствовали адаптивным реакциям, описанным у здоровых людей. В процессе адаптации к жаркому климату АД у здоровых добровольцев обычно приближается к нижней границе нормы. Уже за первые 3–4 нед. адаптации к жаре ЧСС при работе снижается на 20–30 уд./мин, а температура тела на 0,5–1 °С [12,13]. Снижение АД и СПВ связывают с улучшением эндотелиальной функции сосудов, обусловленной активацией NO-синтазы под воздействием термической стимуляции [14]. При понижении температуры воздуха все эти отклонения быстро выравниваются, чем обеспечивается относительное постоянство внутренней среды и нормальная работоспособность. Сохранение более низкого уровня АД в сентябре, бесспорно, является положительным моментом для больных АГ, которые составляют 92,2% всех участников. Адаптивный характер снижения АД и СПВ подтверждает и ассоциация снижения АД с меньшим числом ССО во время жары.

Динамика электролитных показателей

У больных ССЗ отмечается достоверное увеличение концентрации Na плазмы крови ко 2 визиту ($p=0,002$) (таблица 3). Концентрация Na на 1 визите у больных коррелировала с температурой воздуха в день забора крови ($r=0,397$, $p=0,000$). Отмечается

тенденция к снижению концентрации К во время жары.

Эта реакция, как и снижение АД, соответствует адаптивным реакциям здоровых людей. Многочисленные исследования, выполненные на здоровых добровольцах и спортсменах в условиях пустынного климата, показали [16], что в ходе адаптации к жаре происходит увеличение концентрации солей, прежде всего Na, в крови и тканях, в то время как изменения объема циркулирующей крови (ОЦК) незначительны. Это происходит вследствие увеличения реабсорбции Na в потовых железах и почечных канальцах под действием альдостерона и антидиуретического гормона, а также гиперсимпатикотонии, которая вызывает сужение почечных сосудов и, как следствие, уменьшение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ); выделительная функция почек при этом снижается [13]. В результате акклиматизированный человек теряет с потом и мочой Na в несколько раз меньше, чем неакклиматизированный. Причем эти защитные механизмы включаются довольно быстро. Исследования финских ученых показали, что уже через несколько мин нахождения в сауне при 75°С выделение Na с мочой уменьшается до 54% от исходного [6]. Параллельно происходит увеличение содержания катехоламинов в плазме и активности ренина и ангиотензина II (АТ II) [6]. Повышение секреции АТ II приводит к снижению выделения почками Na как непосредственно, так и путем стимуляции секреции альдостерона. Концентрации альдостерона и кортизола в плазме остаются повышенными и после посещения сауны. Это может быть причиной продолжительного снижения выделения Na почками, которое отмечается на протяжении 24 ч после сауны [6–8]. Результатом вышеописанных изменений становится увеличение осмолярности крови [15]. Повышенная осмолярность, в свою очередь, вызывает сильное ощущение жажды, которая является механизмом, направленным на компенсацию

потерь жидкостей организмом. У неадаптированного человека чувство жажды не во всех случаях достаточно, чтобы обеспечить потребность организма в воде.

Однако динамика концентрации Na, присутствующая нормальной адаптивной реакцией, не всегда “выгодна” больным ССЗ. С одной стороны, благодаря ей поддерживается постоянство водного баланса организма. С другой, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может вести к нарастанию явлений СН, что и отмечалось у части пациентов. Кроме того в литературе есть данные об ассоциации гипернатриемии с увеличением риска тромбозов [16]. Это объясняет корреляцию, казалось бы, “адаптивного повышения уровня Na с количеством ККТж и ККТп, усугублением хронической СН (ХСН) и возникновением НРС (таблица 4).

По результатам многофакторного анализа динамика Na является независимым от пола и наличия ИБС предиктором увеличения ККТп ($p < 0,05$).

Окислительный стресс

Состояние ОС отражено в таблице 5. В период пика летней жары у обследуемых пациентов возрастает уровень продуктов свободно-радикального окисления в плазме крови: окЛНП ($p < 0,1$) и, особенно, МДА ($p < 0,0001$), тогда как активность антиоксидантного фермента – эритроцитарной СОД практически не изменяется. В период осеннего понижения температуры (2 визит) отмечено достоверное снижение уровня окЛНП, тогда как содержание МДА оставалось повышенным, причем в это же время у обследуемых пациентов достоверно увеличилась активность СОД в эритроцитах (таблица 6). Следовательно, летняя жара привела к возникновению у пациентов с риском ССЗ ОС. Понижение температуры в осенний период сопровождалось достоверным снижением уровня первичных продуктов окисления липидов (ПОЛ) – окЛНП, тогда как содержание вторичных продуктов ПОЛ (МДА) все еще оставалось на повышенном уровне, несмотря на компенсаторное увеличение активности антиоксидантного фермента СОД. Отно-

Таблица 4

Корреляция динамики концентрации Na плазмы у количества осложнений во время и после жары

Пары	n	r, Spearman	t (N-2)	p
Δ исх-2 Na и ККТж	123	0,347417	4,22430	0,000045
Δ исх-2 Na и ККТп	123	0,257654	3,04035	0,002858
Δ исх-2 Na и ХСНж	123	0,275945	3,62009	0,000395
Δ исх-2 Na и ХСНп	123	0,247924	3,23708	0,001468
Δ исх-2 Na и НРСж	123	0,287378	3,79516	0,000209
Δ исх-2 Na и НРСп	123	0,303009	4,02188	0,000089

Примечание: НРСж – НРС желудочков, НРСп – НРС предсердные.

шение МДА/СОД, характеризующее “окислительный потенциал” крови, достоверно возросло в период летней жары и снижалось до исходных значений в период осеннего понижения температуры (таблица 5). Таким образом, в период летнего увеличения температуры опасность возникновения ОС у пациентов с риском ССЗ возрастает, но снижается с сезонным понижением температуры.

Для оценки клинического значения смещения МДА/СОД пациенты были разделены на две группы (гр.) – тех, у кого это соотношение смешалось в сторону активации проокислительной системы (ПОС) (увеличивалось), и тех, у кого оно смешалось в сторону антиокислительной системы (АОС) (уменьшалось) (таблица 6). У 65% пациентов вне зависимости от пола, возраста, характера основного заболевания это соотношение в жару уменьшалось. Доля больных, у которых антиперекисные процессы активизировались уже на 1 визите, составила всего 28%. Пациенты с более быстрым “включением” АОС клинически лучше переносили жару: у них реже возникали НРС, реже развивались или усугублялись явления ХСН. Уровень Na у них повышался больше, а ДАД снижалось меньше, чем у больных с преобладанием ПОС. Таким образом, можно предположить ассоциацию высокой активности АОС с лучшей адаптацией больных ССЗ к жаре. Об этом свидетельствует умеренная отрицательная корреляция ККТж и динамики МДА ($r = -0,264$, $p = 0,047$).

Таблица 5

Изменение параметров ОС у обследуемых пациентов в период повышения температуры и после его окончания

Параметры	Исходно, май 2012	1 визит (жара), июль-август 2012	P_{0-1}	2 визит (сентябрь), сентябрь 2012	P_{0-2}
окЛНП, ед/л	75,9 (71,2; 80,5)	79,8 (74,5; 85,1)	$< 0,1$	69,1 (64,6; 73,6) $P_{1-2} = 0,0001$	0,01
МДА, мкмоль/л	4,3 (1,7; 7,0)	4,8 (2,2; 7,5)	0,0001	4,7 (2,1; 7,3)	0,0001
СОД, ед/г Нб	938 (844; 976)	901 (826; 976)	нд	1061 (985; 1138) $P_{1-2} = 0,004$	0,04
МДА/СОД	3,2 (2,5; 4,6)	4,0 (3,0; 4,7)	0,02	3,6 (3,2; 4,0) $P_{1-2} = 0,003$	нд

Таблица 6

Сравнительная характеристика пациентов со смещением соотношения СОД/МДА в сторону увеличения или уменьшения.

	МДА/СОД ↑, n=26	МДА/СОД ↓, n=59	p
% ХСН в жару	4 (15,4%)	13 (22,4%)	0,048
% НРС в жару	7 (26,9%)	22 (37,3%)	0,06
Натрий $\Delta_{исх-2виз}$, ммоль/л	1,2 1,0 (0,0;2,6)	0,8 1,0 (0,2;1,3)	0,045
САД $\Delta_{исх-2виз}$, мм рт.ст.	0,0 (-6,5;4,2)	-3,5 (-10,4;-0,8)	нд
ДАД $\Delta_{исх-2виз}$, мм рт.ст.	0,0 (-1,7;5,7)	0,0 (-6,0;-0,01)	0,05
СПВ $\Delta_{исх-2виз}$, м/с	-0,2 (-1,2;0,4)	0,0 (-0,6;0,2)	нд

Выводы

Летняя жара, даже не выходящая за границы климатической нормы, ассоциируется с увеличением числа ССО у части больных ССЗ. Ухудшение самочувствия в жару отмечали 46,3% больных.

С худшей адаптацией к жаре ассоциировалось преобладанием ПОС над АОС, меньшая степень снижения АД и СПВ, более выраженное, избыточное, повышение уровня Na плазмы, а также более старший возраст.

Литература

- Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Handbook for national vulnerability, impact and adaptation assessments. Eur Centre Dis Prevent Cont 2010; 42 p.
- Wildfires and heat waves in the Russian Federation. Health recommendations August 19, 2010, 19 p. Russian (Природные пожары и аномальная жара в Российской Федерации. Медико-санитарные рекомендации 19 августа 2010 г., 19 стр).
- Fouillet A, Rey G, Laurent F, et al. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. Int Arch Occup Environ Health 2006; 80 (1): 16–24.
- Bouchama A, Dehbi M, Mohamed G, et al. Prognostic factors in heat wave-related deaths; a meta-analysis. Arch Intern Med 2007; 167: 2170–6.
- Curriero F, Heiner KS, Samet JM, et al. Temperature and mortality in 11 cities of the Eastern United States. Am J Epidemiol 2002; 155: 80–7.
- Lammintausta R, Syvalahti E, Pekkarinen A. The change in hormones reflecting sympathetic activity in the Finnish sauna. Ann Clin Res 1976; 8: 266–71.
- Karvonen MJ, Friberg O, Anttila E. Urine flow and water balance in the sauna-bath. Ann Med exp Fenn 1955; 33: 326–36.
- Finn AL. Effect of aldosterone administration on electrolyte excretion and GFR in the rat. Am J Physiol 1963 (Feb); 204–44.
- Russian recommendations "Diagnosis and correction of disorderslipid exchange in the prevention and treatment of atherosclerosis", V revision. Moscow 2012, 23p. Russian (Российские рекомендации "Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза". V пересмотр. Москва 2012; 23 с).
- Revitch B. Temperature curves of mortality and the area of thermal comfort: heat waves and mortality: Hot summer of 2010 in Moscow ELECTRONIC VERSION NEWSLETTER "POPULATION AND SOCIETY" INLIT.RU: <http://www.polit.ru>, available March 13, 2013. Russian (Ревич Б. Температурные кривые смертности и область температурного комфорта: Волны жары и смертность: Горячее лето 2010-го в Москве ЭЛЕКТРОННАЯ ВЕРСИЯ БЮЛЛЕТЕНЯ "НАСЕЛЕНИЕ И ОБЩЕСТВО" ПОЛИТ.РУ: <http://www.polit.ru>, доступно 13 марта 2013г).
- Revitch BA, Maleev VV. Climate change and health of population in Russia: situation analysis and forecasts. M. Lenanl, 2011, 208 p. Russian (Ревич Б. А., Малеев В. В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М., Ленанл 2011; 208 с).
- Great Medical Encyclopedia. Tom 1. The famous editor Academician Petrovsky, the publishing house "Soviet encyclopedia". Moscow 1974; 576 p. Russian (Большая медицинская энциклопедия. Том 1. Гл. редактор академик Б. В. Петровский; издательство "Советская энциклопедия". Москва 1974; 576 с).
- Umudova ZI. Physiology and pathology of the cardiovascular system in a hot climate. Tashkent. Gosizdat UzSSSR 1949; 296 p. Russian (Умидова З. И. Физиология и патология сердечно-сосудистой систем в условиях жаркого климата. Ташкент. Госиздат УзССР 1949; 296 с).
- Miyata M, Kihara T, Kubozono T, et al. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. J Cardiology 2008; 52: 79–85.
- Gora EP. Human Ecology. Dropha 2007; 145 p. Russian (Гога Е. П. Экология человека. Дрофа 2007; 145 с).
- Grant PJ, Tate GM, Hughes JR, et al. Davies JA, Prentice CR. Does hypernatraemia promote thrombosis? Thromb Res 1985; 40 (3): 393–9.

Использование комбинированной терапии на основе диуретиков у пациентов с артериальной гипертензией. Результаты российского исследования ТРАСТ

Гаврилова Н. Е., Оганов Р. Г.

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

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важнейших проблем современной медицины, что связано, прежде всего, с чрезвычайно высокой распространенностью этой нозологии. В работе освещается вопрос об эффективности и безопасности применения комбинированной терапии на основе диуретиков у пациентов с АГ. Обследованы 4495 пациентов в возрасте >18 лет (1476 мужчин, 2989 женщин) с установленным клиническим диагнозом АГ 1–3 ст. Пациенты получали фиксированную комбинированную терапию атенолол/хлорталидон. По результатам исследования ТРАСТ под-

тверждена безопасность и эффективность фиксированной комбинации атенолол/хлорталидон.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, бета-адреноблокаторы, комбинированная терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 62-66

Поступила 19/08–2013

Принята к публикации 20/08–2013

Diuretic-based combination therapy in patients with arterial hypertension: results of the Russian TRUST study

Gavrilova N. E., Oganov R. G.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most important problems of the modern medicine, due to its exceptionally high prevalence. This study focused on effectiveness and safety of the diuretic-based combination therapy among patients aged >18 years (1476 men and 2989 women) with a clinical diagnosis of Stage 1–3 AH. All patients received fixed-dose combination therapy with atenolol and chlorthalidone. The findings from

the TRUST study have confirmed safety and effectiveness of the fixed-dose combination of atenolol and chlorthalidone.

Key words: arterial hypertension, diuretics, beta-adrenoblockers, combination therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 62-66

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из важнейших проблем современной медицины, что связано, с высокой распространенностью этой нозологии. За последние 15 лет распространенность АГ в России существенно не изменилась: если в 1994г это заболевание имели 39,3% мужчин и 41,1% женщин, то в 2009г — 36,6% и 42,9%, соответственно, т. е. >42 млн человек [1]. Осведомленность пациентов о наличии у них АГ за это время существенно повысилась: у мужчин — с 37,1% до 75,0%, у женщин — с 58,9% до 80,3% [1]. Увеличилось число пациентов, регулярно принимающих антигипертензивные препараты (АГП), в среднем с 33,7% до 69,5%. Тем не менее, лишь у малой части пациентов антигипертензивную терапию (АГТ) можно считать адекватной: лечение эффективно у 27,3% больных АГ, а удержать артериальное давление (АД) на целевых уровнях удается у 23,2% больных [2]. АГ является одним из основных факторов риска (ФР) развития мозгового инсульта (МИ), инфаркта миокарда (ИМ), а также сердечной и почечной недостаточности (СН и ПН). У людей в возрасте 55–65 лет вероятность развития АГ на протяжении жизни составляет 90% [3]. Среди лиц пожилого возраста частота АГ

составляет >50%. В настоящее время не вызывает никаких сомнений необходимость длительной, по существу пожизненной, медикаментозной терапии АГ, учитывая, что даже при снижении АД всего на 13/6 мм рт.ст., можно достигнуть уменьшения риска развития МИ, в среднем, на 40% и риска ИМ — на 16% [4]. Диуретики (Д), несомненно, являются препаратами первого ряда для лечения неосложненных форм АГ, учитывая их низкую стоимость и бесспорные доказательства способности улучшать отдаленный прогноз. Не случайно, что именно Д эксперты США (2003) рекомендуют использовать для начальной терапии у большинства больных гипертонической болезнью (ГБ), у которых нет особых показаний для назначения других классов АГП [5]. Тиазидные и тиазидоподобные Д (тД и тпД) используются в клинической практике дольше, чем все другие классы АГП — с конца 50-х годов прошлого века. В 1956г был создан первый тД, эффективный при приеме per os — хлорталид. В 1958г был создан более мощный тД — гидрохлортиазид (Гхт), который быстро вытеснил хлорталид из клинической практики. В 1959г появился тпД — хлорталидон.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +7 (495) 623-86-36; факс: +7 (495) 621-01-22

e-mail: ngavrilova@gnicpm.ru

[Гаврилова Н. Е.* — к. м. н., с. н. с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Оганов Р. Г. — д. м. н., академик РАМН, главный научный сотрудник, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний].

Существует представление о том, что, когда речь идет о выборе непетлевого Д для лечения АГ, предпочтение следует отдавать хлорталидону перед тД.

В зависимости от того, в каких дозах применяют эти препараты, распространено мнение о том, что тпД хлорталидон может обеспечить защиту от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в большей степени, чем тД по причине более сильного и продолжительного влияния на АД [6–9].

тД и тпД хлорталидон являются эффективными фармакологическими средствами, используемыми для лечения АГ уже в течение 50 лет [7]. тпД в малых дозах рекомендуются в качестве начальной терапии для большинства пациентов с АГ. Многие клиницисты полагают, что данные препараты являются взаимозаменяемыми, но непосредственного сравнительного анализа их антигипертензивного действия в малых дозировках не проводилось.

Интерес к хлорталидону в последнее время усилился [6, 7, 9, 10–13], однако этот препарат до сих пор используют минимально. Наряду с отсутствием комбинаций с фиксированной дозой, пригодных для использования в клинической практике, беспоконной вызывает более интенсивная потеря калия, которая, возможно, вызвана историческим использованием этого лекарственного средства в более высоких дозах (50–100 мг/сут.), чем обычно назначают в настоящее время [14, 15].

Впервые тД были применены в США для лечения АГ в 1957 г. За первым из них, хлортиазидом, вскоре последовало большое число других производных сульфонамидов, включая хлорталидон. Гхт быстро стал наиболее часто назначаемым АГП в США, в то время как в Соединенном Королевстве наиболее популярным был бендрофлуметазиид. В начале проведения исследования по многофакторной профилактике MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) использовали хлорталидон или Гхт в дозах 50 или 100 мг/сут. В шести клиниках для проведения исследования использовали хлорталидон; в девяти – Гхт. По прошествии 7 лет Консультативный совет по вопросам проведения этого исследования рекомендовал назначение всем субъектам хлорталидон в максимальной дозе 50 мг/сут., поскольку прослеживалась неблагоприятная тенденция к увеличению смертности в девяти клиниках, применявших Гхт, по сравнению положительной тенденцией в шести клиниках, применявших хлорталидон [14].

Тем не менее, Гхт намного более часто назначается в США, чем хлорталидон, и, за исключением комбинации с β -адреноблокатором (β -АБ) (атенололом) и агонистом центральных α_2 -адренорецепторов (клонидином), все многочисленные другие доступные комбинации с Д содержат Гхт в дозах в диапазоне от 6,25 мг до 25 мг/сут. [16]. В многочисленных отчетах Объединенного национального комитета рекомендуется применение тД без указания на определенный лекарственный препарат [5].

Выбор между Гхт и хлорталидоном при лечении АГ неоднозначен и сравнительно недавно часто стал предметом дискуссий редакционных статей, мета-анализов и обзоров [7–9, 17, 18].

Исследование АГТ и гиполипидемической терапии (ГЛТ) в профилактике сердечно-сосудистых событий (ССС) – исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) – было рандомизированным, двойным слепым, многоцентровым исследованием, в котором принимали участие >33

Таблица 1

Динамика показателей крови на фоне терапии хлорталидоном и атенололом в таблетках у пациентов с АГ ($p > 0,05$)

	1 нед.	6 нед.
Гемоглобин, г/л	136,5	134,7
Эритроциты, 10^{12} кл/л	4,6	4,6
Лейкоциты, 10^9 кл/л	6,3	6,2
СОЭ, мм/ч	10,3	9,7
Глюкоза, ммоль/л	5,2	5,2
Мочевая кислота, мг/дл	225,1	223,1
Креатинин, мкмоль/л	80,5	80,5
АСТ, Е\л	27,9	27
АЛТ, Е\л	27,2	27

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

тыс. пациентов; это исследование продемонстрировало превосходство “тпД” хлорталидона перед лизиноприлом и амлодипином в отношении снижения ССС, таких как МИ и хроническая СН (ХСН) [19]. Результаты исследования ALLHAT и других ключевых работ по АГ установили, что тпД значительно уменьшают число ССС [14, 19–24], демонстрируя при этом низкую стоимость, благоприятные показатели переносимости, низкую дозировку. Поэтому тпД назначаются в качестве начальной терапии большинству пациентов с АГ и являются основой множества схем лечения АГ согласно седьмому докладу Объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного АД [14, 19, 22–25].

Существует несколько исследований, в которых была продемонстрирована эффективность хлорталидона и Гхт [14, 19, 22, 26–28], однако в одном клиническом исследовании, проводимом сравнительно недавно, было поставлено несколько вопросов относительно эффективности Гхт [29]. Исследование MRFIT являлось крупным исследованием по первичной профилактике, и предоставляет возможность напрямую сравнить Гхт и хлорталидон. Частота возникновения ССС была значимо ниже у гипертоников, принимавших хлорталидон – скорректированное отношение рисков (сОР): 0,51; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,43–0,61 ($p < 0,0001$), а у пациентов, принимавших Гхт – сОР: 0,65; 95% ДИ: 0,55–0,75 ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, не принимавшими ни один из этих препаратов; данные были скорректированы по многим другим характеристикам. При сравнении этих двух препаратов у пациентов, принимавших хлорталидон, число ССС было значимо ниже, чем у пациентов, принимавших Гхт – сОР: 0,79; 95% ДИ: 0,68–0,92 ($p = 0,0016$) [30].

Результаты, полученные в этом исследовании, еще более усиливают значение того факта, что хлорталидон может являться предпочтительным тпД для использования в целях терапии АГ. Возникает вопрос, почему хлорталидон показывает лучшую эффективность в снижении частоты ССС по сравнению с Гхт, тогда как оба этих лекарственных средства действуют фармакологически сходным способом. Ответом может служить тот факт, что хлорталидон в исследуемых дозах является более сильным АГП, которое приводит к большему снижению АД и луч-

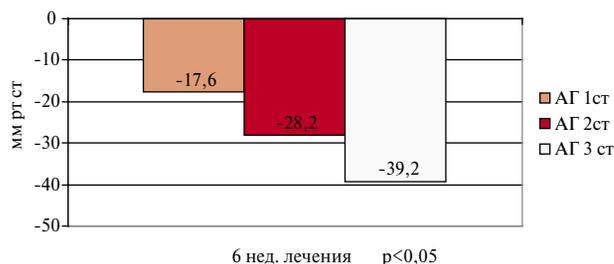


Рис. 1. Ст. снижения САД через 6 нед. после начала лечения у пациентов с разной ст. АГ.

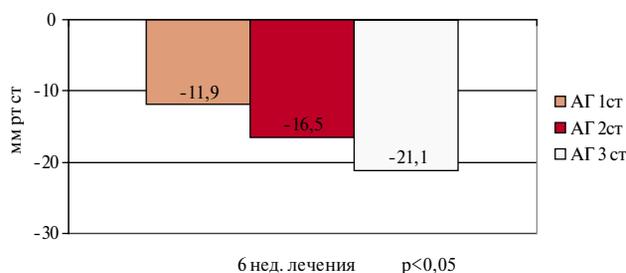


Рис. 2. Ст. снижения ДАД через 6 нед. после начала лечения у пациентов с разной ст. АГ.

шим исходам. Информация из литературных источников, полученная недавно, свидетельствует, что хлорталидон снижает систолическое АД (САД) в большей степени, чем Гхт [18, 31]. При оценке метаболического профиля, у пациентов, принимающих хлорталидон, наблюдались более низкие уровни липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и глюкозы по сравнению с больными, принимающими Гхт. В группе Гхт наблюдалась тенденция к повышению содержания глюкозы по сравнению с группой хлорталидона.

Что касается фармакокинетики, период полувыведения хлорталидона (45–60 ч) намного длиннее, чем период полувыведения Гхт (16–24 ч), кроме того хлорталидон имеет намного больший объем распределения. Полагают, что активность хлорталидона в 1,5–2,0 раза превышает активность Гхт; при суточном мониторинге (СМ) амбулаторного АД хлорталидон демонстрирует более низкие значения АД в ночные часы [31].

ТД и тпД особенно эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у больных пожилого возраста, у которых ГБ часто протекает с преимущественным повышением САД. Наиболее убедительные доказательства высокой эффективности Д у пожилых больных с изолированной систолической АГ (ИСАГ) были получены в крупном, плацебо-контролируемом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (1991). В этом исследовании было показано, что длительная терапия, основанная на применении хлорталидона (12,5–25 мг/сут.), снижает риск развития МИ в среднем на 36%. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) снижается под влиянием хлорталидона на 27%, а смертность от всех причин (ОС) – на 13%. Исследование SHEP продемонстрировало, что терапия, основанная на приеме хлорталидона в течение 4,5 лет, ассоциирована с улучшенной выживаемостью и увеличением продолжительности жизни в течение 22 лет последующего наблюдения. Активная терапия увеличивала продолжительность жизни на длительный период [32].

Комбинации АГП можно разделить на рациональные, возможные и нерациональные [33]. Для рациональные комбинации характерно взаимное потенцирование антигипертензивного действия входящих в ее состав препаратов с одновременным снижением частоты побочных эффектов (ПЭ). Одним из рациональных сочетаний АГП является комбинация β-АБ и Д. Это сочетание реализовано в препарате, который представляет собой кардиоселективный β₁-АБ атенолол и тпД хлорталидон. Препарат выпускается в двух формах: 50 мг атенолола в сочетании с 12,5 мг хлорталидона или 100 мг атенолола в сочетании с 25 мг хлорталидона. Рациональность комбинации β-АБ и Д связана с тем, что выведение из организма натрия и вазодилатация, являющиеся основой механизма действия Д, усиливают антигипертензивный эффект β-АБ. Одновременно с этим β-АБ подавляет активность симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), создавая оптимальные условия для реализации антигипертензивного действия Д. Эффективность комбинации атенолола и хлорталидона была продемонстрирована в исследовании CASTEL (CArdiovascular Study in the ELderly) с участием 650 пациентов с АГ >65 лет и 1500 лиц с нормальным АД (группа контроля) [34]. Сочетание хлорталидона и атенолола оказалось значительно эффективнее “произвольной терапии” (любых АГП на усмотрение лечащего врача), а ОС на фоне применения этой комбинации была ниже, чем в группе контроля.

Последние годы в России появилась фиксированная комбинация хлорталидона с атенололом – Тенорик® (ИПКА, ЛАБОРАТОРИЗ Лтд., Индия). В ряде исследований подтверждена эффективность такой комбинации. Изучалось влияние этой комбинации на уровень АД и состояние церебральной гемодинамики у 32 пожилых больных с ГБ II стадии. Пациенты получали 50 мг атенолола и 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сут. утром на протяжении 3 нед. На фоне приема препарата было отмечено статистически достоверное снижение среднесуточного, сред-

недневного и средненочного САД и диастолического АД (ДАД) ($p < 0,05$), причем у 74,2% больных АД снизилось до целевых значений ($< 140/80$ мм рт.ст.). У пациентов отмечалась нормализация циркадного ритма САД. Применение комбинации ателолол/хлорталидон способствовало улучшению церебральной гемодинамики. По результатам реографического обследования, у пациентов значимо повысился реосистолический индекс, а диастолический и дикротический индексы значимо снизились, что свидетельствует об улучшении кровоснабжения головного мозга и усилении венозного оттока. В исследовании была отмечена хорошая переносимость комбинации ателолол/хлорталидон: ни у одного пациента не ухудшилась бронхиальная проходимость, не отмечалось и статистически значимого изменения биохимических показателей [35].

С целью накопления опыта при использовании комбинации ателолол/хлорталидон в РФ было выполнено исследование ТРАСТ (Исследование Тенорика в России у пациентов с артериальной гипертензией) – исследование по оценке эффективности и безопасности препарата “Тенорик” в России у пациентов с АГ.

Исследование проводилось в 34 регионах России. Были включены 4465 пациентов в возрасте > 18 лет (1476 мужчин и 2989 женщин) с установленным клиническим диагнозом АГ 1–3 степеней (ст.), которые использовали комбинированную терапию ателолол/хлорталидон в дозе 50/12,5 мг или 100/25 мг по решению лечащего врача. Период наблюдения составил 6 нед. У пациентов оценивали показатели САД, ДАД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в начале исследования, через 2 и 6 нед. или по окончании курса терапии, если это происходило раньше.

Средний возраст мужчин составил $59,6 \pm 4,9$ лет, женщин $62,0 \pm 5,3$ лет ($p < 0,05$). Большая доля пациентов имели АГ 2 ст. – 54%, пациенты с АГ 1 и 2 ст. распределились одинаково – 22% и 24% соответственно. Исходный уровень САД составил $163,3 \pm 15,7$ мм рт.ст. Показатели САД снизились на 12% ($17,6$ мм рт.ст.), 17,5% ($28,2$ мм рт.ст.), 22% ($39,2$ мм рт.ст.) в зависимости от ст. АГ ($p < 0,05$) (рисунок 1). Исходный уровень ДАД составил $97,3 \pm 8,4$ мм рт.ст. Ст. снижения ДАД на фоне терапии ателолол/хлорталидон на 6 нед. лечения составила 13% ($11,9$ мм рт.ст.), 17,5% ($16,5$ мм рт.ст.), 20,4% ($21,1$ мм рт.ст.) в зависимости от ст. АГ ($p < 0,05$) (рисунок 2). На начальной стадии лечения ЧСС составила $84,0 \pm 7,8$ уд./мин. Через 6 нед. лечения уровень ЧСС снизился на 13,4% ($10,8$ уд./мин), 17,4% ($14,7$ уд./мин), 18,5% ($16,1$ уд./мин), соответственно ($p < 0,05$).

На фоне комбинированной терапии хлорталидоном / ателололом у пациентов с АГ значимые различия в метаболических показателях, а также формуле крови отсутствовали (таблица 1).

Д представляют собой гетерогенный класс АГП, которые уже длительное время демонстрируют свою эффективность в снижении АД и уменьшении риска развития ССО. По результатам исследования ТРАСТ подтверждена безопасность фиксированной комбинации ателолола с хлорталидоном. На фоне этой комбинации отмечено достоверное снижение АД с достижением целевых уровней. Подтверждена совместимость комбинации ателолола с тпД, которая оказалась более эффективна, чем применение каждого из препаратов по отдельности.



При

- Неосложненной артериальной гипертензии
- Артериальной гипертензии пожилых
- Изолированной систолической гипертензии

Доверьтесь

терапия на основе хлорталидона

ТЕНОРИК

Хлорталидон 12,5/25 мг + Ателолол 50/100 мг

КОМБИНАЦИЯ на основе

СУПЕР ДИУРЕТИКА



Изучен в российском исследовании

- Супер Комбинация на основе Хлорталидона
- Рекомендован ведущими руководствами ESH 2007, JNC VII, WHO-ISH
- Эффективность доказана крупными клиническими исследованиями ALLHAT, ALLHAT Extension, SHEP, SHEP+ & SHEP++
- Доверяют врачи по всему миру
- Гарантированное качество мирового класса



Литература

- Shalnova S, Kukushkin S, Manoshkina E, et al. Arterial hypertension and commitment of therapy. *Doctor* 2009; 12: 39–42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12: 39–42).
- Karpov AYu. The combined hypotensive therapy – a way to achievement of target level of arterial pressure at patients with arterial hypertension. *Atmosphere*. *Cardiology news* 2013; 1: 22–6. Russian (Карпов А. Ю. Комбинированная гипотензивная терапия – путь к достижению целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2013; 1: 22–6).
- Moser M, Hebert P, Hennekens CR. An overview of the meta analysis of the hypertension treatment trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1277–9.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–10.
- Chobanian AN, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–71.
- Elliott WJ, Grimm RH Jr. Using diuretics in practice: one opinion. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 856–62.
- Ernst ME, Carter BL, Basile JN. All thiazide-like diuretics are not chlorthalidone: putting the ACCOMPLISH study into perspective. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 5–10.
- Kaplan NM. The choice of thiazide diuretics: why chlorthalidone may replace hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2009; 54: 951–3.
- Sica DA. Chlorthalidone: a renaissance in use? *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2037–203.
- Mitka M. Experts argue not all diuretics the same. *JAMA* 2007; 298: 31.
- Taler SJ. Should chlorthalidone be the diuretic of choice for antihypertensive therapy? *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 293–7.
- Saklayen MG. Which diuretic should be used for the treatment of hypertension? *Am Fam Physician* 2008; 78: 444, 446.
- Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 2153–64.
- The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (MRFIT). Mortality rates after 10.5 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990; 82: 1616–28.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program I. *JAMA* 1979; 242: 2562–71.
- Kaplan N, Victor R. Treatment of hypertension: drug therapy. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott and Wilkins; 2010.
- Pitt B. The role of chlorthalidone in patients with high-risk hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 460–1.
- Ernst ME, Carter BL, Zheng S, et al. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens* 2010; 23: 440–6.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293: 1595–608.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562–71.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
- Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al, for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713–24.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
- Amery A, Birkenhger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *The Lancet* 1985; 1: 1349–54.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1–15.
- MRC working party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405–12.
- Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Coronary heart disease death, nonfatal acute myocardial infarction and other clinical outcomes in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1–13.
- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352–8.
- Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA* 2011; 306 (23): 2588–93.
- Chazova IE, Ratova LG. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Syst Hypert* 2010; No. 10: 5–27. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии* 2010; 10: 5–27).
- Casiglia E, Spolaore P, Mazza A, et al. Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn Heart J* 1994; 35 (5): 589–600.
- Asanov EO. Application of the fixed combination of a selective beta-blocker and thiazide diuretic at elderly patients with arterial hypertension. *Arter Hypert* 2011; 5: 31–5. Russian (Асанов Э. О. Применение фиксированной комбинации селективного бета-блокатора и тиазидного диуретика у пожилых больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2011; 5: 31–5).
- Curry RC Jr, Schwartz KM, Urban PL. Atenolol and chlorthalidone therapy for hypertension: a double-blind comparison. *South Med J* 1988; 81 (11): 1401–6, 1411.

Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (СЕРПHEUS)

Бойцов С. А.¹, Хомицкая Ю. В.² от имени группы исследователей СЕРПHEUS

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; ²Медицинский отдел, компания АстраЗенека. Москва, Россия

Цель. Оценить долю больных, получающих гиполипидемическую медикаментозную терапию, у которых достигнуты целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), определенные согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) /Четвертой объединенной европейской рабочей группы (4JETF).

Материал и методы. Исследование СЕРПHEUS – многоцентровое, одномоментное, наблюдательное исследование с участием пациентов из России, получающих гиполипидемическую терапию в течение не менее 3 мес. (без изменения дозы ≥ 6 нед.). Исследование началось 22.10.2010г. и завершилось 22.03.2011г. Сбор данных осуществлялся во время однократного визита.

Результаты. В исследование были включены 1 тыс. пациентов. В целом целевые уровни ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями ВНОК и 4JETF в рутинной клинической практике были достигнуты у 34,5% и 48,2% пациентов, соответственно. Пациенты, получавшие липидснижающую терапию в рамках

вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО), по сравнению с лицами, лечившимися с целью первичной профилактики, чаще достигали целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с рекомендациям ВНОК – 27,0% и 38,2% ($p=0,001$; отношение рисков (ОР) 1,67; 95% доверительный интервал (ДИ) [1,22–2,28]) и 4JETF – 35,4% и 54,5% ($p<0,001$; ОР 2,19; 95% ДИ [1,63–2,95]).

Заключение. Целевых значений ХС ЛНП в России достигают <50% пациентов, получающих гиполипидемическую терапию. У пациентов, при лечении в рамках первичной профилактики, частота достижения целевых значений ниже.

Ключевые слова: холестерин, липопротеины низкой плотности, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика и контроль, дислипидемия, наблюдательные исследования.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 67-74
Поступила 31/07–2013

Принята к публикации 05/08–2013

Centralised Survey on the Undertreatment of the Hypercholesterolemia in Russia (СЕРПHEUS)

Boytsov S. A.¹, Khomitskaya Yu. V.² on behalf of the СЕРПHEUS study group

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow; ²Medical Division, AstraZeneca. Moscow, Russia

Aim. To assess the percentage of the patients who receive lipid-lowering drug therapy and achieve target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL–CH), in accordance with the recommendations by the Russian Cardiology Society (RCS) and the 4th Joint European Task Force (4JETF).

Material and methods. The СЕРПHEUS study is a multi-centre, cross-sectional observational study with the participation of Russian patients. The study participants received lipid-lowering therapy for at least 3 months (no dose modification for ≥ 6 weeks). The start-date and end-date of the study were Oct 22nd 2010 and Mar 22nd 2011, respectively. The cross-sectional data were collected during a single visit to the clinic.

Results. The study included 1000 Russian patients. Overall, target LDL–CH levels were achieved in 34,5% (RCS criteria) and 48,2% (4JETF criteria) of the patients who received lipid-lowering therapy in the routine

clinical practice. The patients who were treated for secondary prevention of cardiovascular events (CVE) achieved target levels of LDL–CH more often than the patients treated for primary prevention: 38,2% vs. 27,0%, respectively, by the RCS criteria (odds ratio (OR) 1,67; 95% confidence interval (CI) 1,22–2,28; $p=0,001$) and 54,5% vs. 35,4%, respectively, by the 4JETF criteria (OR 2,19; 95% CI 1,63–2,95; $p<0,001$).

Conclusion. Target levels of LDL–CH are achieved by <50% of the Russian patients who receive lipid-lowering treatment. This percentage is even lower in patients receiving lipid-lowering treatment for primary CVE prevention.

Key words: cholesterol, low-density lipoproteins, cardiovascular disease, prevention and control, dyslipidemia, observational studies.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 67-74

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 623-86-36; факс: +7 (495) 621-01-22

e-mail: prof.boytsov@gmail.com

[Бойцов С.А.* – д. м.н., профессор, директор, Хомицкая Ю. В. – руководитель группы медицинских советников, кардиология, АстраЗенека].

Ежегодно в Европе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает 4,3 млн человек, что составляет 48% в структуре общей смертности (ОС) [1]. В странах Восточной Европы, включая Россию, сохраняются высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых причин. В Российской Федерации (РФ) проживает 31,3 млн больных ССЗ, из них 7,16 млн страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), которая является причиной 25% летальных исходов [2, 3]. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) является широко признанным ключевым фактором снижения риска осложнений ССЗ [4]. В европейских, американских [5, 6] и российских клинических рекомендациях [7] ХС ЛНП — одна из основных точек приложения гипополипидемической терапии (ГЛТ).

В ходе одномоментных, популяционных, наблюдательных исследований, проведенных в Европе [8–10] и США [11–13], было установлено, что лечение гиперхолестеринемии (ГХС) до сих пор осуществляется недостаточно адекватно. Лишь у 21% пациентов с ИБС, получавших лекарственную ГЛТ, в исследовании EUROASPIRE I (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events I), и 49% пациентов в исследовании EUROASPIRE II были достигнуты целевые уровни общего холестерина (ОХС) [14]. Согласно данным исследования EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice), только 49,8% пациентов без ССЗ в России получают лекарственную ГЛТ, что значительно ниже среднего показателя 74,4% в европейской популяции исследования. Уровень ОХС <5 ммоль/л у пациентов из России достигался реже, чем в общей популяции пациентов в Европе — 27,6% и 43,7%, соответственно. Одновременное достижение уровня ОХС <5 ммоль/л и ХС ЛНП <3 ммоль/л у пациентов из РФ наблюдалось реже (24,3%), чем в общей популяции пациентов в Европе (41,2%) [15]. Следует отметить, что оценка достижения целевых уровней ХС ЛНП в исследовании EURIKA не базировалась на стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР), и причины недостаточной эффективности терапии проанализированы не были. В связи с отсутствием данных о достижении целевых значений ХС ЛНП для каждой категории риска на фоне липидснижающей терапии в российской популяции было проведено наблюдательное исследование SERNEUS (идентификационный номер на сайте clinicaltrials.gov: NCT01221584), результаты которого представлены в данной статье.

Материал и методы

SERNEUS (Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России) — неинтервенционное, одномоментное, наблюдательное исследо-

вание было проведено на базе 48 лечебно-профилактических учреждений в 8 городах России (Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Воронеж и Ярославль). Аналогичное исследование ранее проводилось в европейских странах [16]. В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, получавших ГЛТ в течение не менее 3 мес., при этом доза лекарственных препаратов должна была оставаться одной и той же в течение не менее 6 нед. Окончательная версия протокола исследования была одобрена независимым этическим комитетом, после чего исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и с требованиями Международной Конференции по Гармонизации (ICH) и стандарта Надлежащей клинической практики.

Сбор данных проводился во время однократного визита, в ходе которого осуществлялось также взятие образцов крови натощак. Допускался сбор крови в течение 1–2 дней после визита в случае, если пациент приходил на прием после приема пищи. Во время визита пациенты заполняли анкеты с вопросами об их осведомленности о проблеме ГХС, их текущей ГЛТ, восприятию ситуации и приверженности проводимому лечению.

Регистрировались демографические данные пациентов, информация о применяемой у них ГЛТ и показаниях к ее проведению. Осуществлялось взятие крови натощак для проведения в центральной лаборатории исследования уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина (Апо)-А1, Апо-В, глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Основной целью исследования являлась оценка доли пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 и Четвертой объединенной европейской рабочей группы (4JETG) в рутинной клинической практике (таблица 1) [7, 17]. Дополнительные цели исследования включали анализ достижения целевых значений ХС ЛНП в подгруппах первичной и вторичной профилактики, у пациентов с и без метаболического синдрома (МС), а также оценку доли пациентов, достигших целевых уровней ХС не-ЛВП <130 мг/дл (3,36 ммоль/л) согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [6, 18] в подгруппе пациентов с уровнем ТГ натощак >200 мг/дл (2,26 ммоль/л). К другим дополнительным целям относилось определение характеристик больных и врачей, обуславливающих недостаточно эффективное лечение ГХС.

Для оценки взаимосвязи между достижением целевых показателей ХС ЛНП и характеристиками пациентов была разработана мультивариантная модель логистической регрессии. В качестве зависимой переменной в данной модели служит категориальный бинарный признак — достижение/недостижение целевого уровня ХС ЛНП, согласно различным рекомендациям. К независимым переменным, включенным в регрессионную модель, относились такие показатели как возраст, пол, повышенный индекс массы тела (ИМТ), увеличенная окружность талии (ОТ), факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО): курение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), семейный анамнез раннего развития ССЗ; характеристики пациентов, установленные на основании ответов на вопросы анкет, а именно: удовлетворенность проводимым лечением, привержен-

Таблица 1

Целевые уровни ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК и 4JETF [7, 19]

	Категория риска	Целевые уровни ХС ЛНП
Целевые уровни ХС ЛНП по рекомендациям ВНОК		
Характеристики пациента		
Острый коронарный синдром; больные, перенесшие реконструктивные операции на коронарных артериях, артериях головного мозга и периферических артериях, брюшном отделе аорты; 10-летний риск смерти от ССЗ, согласно SCORE $\geq 10\%$	Очень высокий	<2,0 ммоль/л (78 мг/дл)
ИБС или эквиваленты ИБС (атеросклероз либо СД типа 2 либо СД типа 1 при наличии микроальбуминурии); 10-летний риск смерти от ССЗ согласно SCORE 5–9%	Высокий	<2,5 ммоль/л (97,5 мг/дл)
Несколько ФР, 10-летний риск смерти от ССЗ согласно SCORE 1–4%; наличие в семье родственников первой линии с преждевременным развитием ИБС (<55 лет для мужчин, <65 лет для женщин)	Умеренный	<3,0 ммоль/л (117 мг/дл)
1 ФР, 10-летний риск смерти от ССЗ <1%	Низкий	<3,5 ммоль/л (136,5 мг/дл)
Целевые показатели ХС ЛНП согласно рекомендациям 4JETF		
Характеристики пациента		
Атеросклероз или СД 2 типа, или показатели ОХС ≥ 8 ммоль/л (320 мг/дл), или ХС ЛНП ≥ 6 ммоль/л (240 мг/дл), или систолическое АД ≥ 180 мм рт.ст, или диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст.	Высокий (1)	<2,5 ммоль/л (100 мг/дл)
Риск смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 10 лет $\geq 5\%$, а также уровни ОХС ≥ 5 ммоль/л (190 мг/дл), или ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л (115 мг/дл)	Высокий (2)	<2,5 ммоль/л (100 мг/дл)
Риск смерти в результате ССЗ в течение 10 лет <5%	Другой	<3,0 ммоль/л (115 мг/дл)

Примечание: АД – артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ность терапии. Пациентов включали в модель только после подписания информированного согласия, при наличии результатов лабораторных исследований и полностью заполненных регистрационных форм и опросников, т. е. наличии данных для проведения полного анализа. Фактор считался статистически значимым предиктором достижения целевого уровня ХС ЛНП при $p < 0,05$. Для каждого влияющего фактора были рассчитаны отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ).

Все статистические анализы были выполнены с использованием стандартного пакета программного обеспечения для проведения статистических расчетов IBM® SPSS® Statistics (версия 18.0).

Результаты

Исходные характеристики

Всего в исследовании приняли участие 1 тыс. пациентов (546 мужчин и 454 женщины); данные для проведения полного анализа были получены у 724 пациентов. У 276 пациентов отсутствовали пригодные для анализа результаты лабораторных исследований или данные заполненных опросников; такие пациенты были из анализа исключены. Демографические и клинические характеристики пациентов всей когорты исследования приведены в таблице 2.

МС, определяемый в соответствии с рекомендациями ВНОК [7], был выявлен у 61,7% пациентов, и согласно рекомендациям Согласованной эпидемиологической рабочей группы Международной федерации диабета [19] – у 62,4% пациентов, соответственно. Показания для назначения ГЛТ были указаны у 981 пациента и включали вторичную профилактику у больных любыми ССЗ (64,8%),

первичную профилактику (28,2%), СД (6,1%) и семейную ГХС (0,8%). Медиана продолжительности ГЛТ до включения в исследование составила 2 года (в диапазоне от 1 до 20 лет). Терапию статинами ранее получали 974 (99,3%) пациента, при этом абсолютное большинство из них принимали статины в виде монотерапии (98,0%), и только небольшая группа – в комбинации с эзетимибом (0,6%), фибратами (0,6%) или фибратами и эзетимибом (0,1%). Монотерапию фибратами получали 0,4% пациентов, а монотерапию эзетимибом – 0,3%. Из статинов наиболее часто применяли симвастатин ($n=405$; 41,3%), аторвастатин ($n=379$; 38,6%) и розувастатин ($n=167$; 16,7%). Правастатин использовали реже ($n=3$; 0,3%). Данные по ежедневным дозам препаратов при трех наиболее часто применявшихся вариантах ГЛТ на момент включения в исследование представлены в таблице 3. У более чем половины пациентов (57,1%), во время их участия в исследовании, получаемая ими ГЛТ никогда не менялась с момента ее начала.

Достижение целевых уровней ХС ЛНП

Целевые уровни ХС ЛНП (таблица 1), согласно рекомендациям ВНОК 2007, были достигнуты только у 34,5% пациентов в рутинной клинической практике (334 из 969) (рисунок 1). Целевые уровни ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями ВНОК 2007 достигали чаще пациенты, получающие терапию в рамках вторичной профилактики ССО, по сравнению с пациентами из группы первичной профилактики – 38,2% и 27,0%, соответственно ($p=0,001$; ОР 1,67; 95% ДИ 1,22–2,28). Реже достижение целевых

Демографические данные и исходные клинические характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании (n=1000, 546 мужчин и 454 женщины)

Демографические данные	Количество пациентов, включенных в анализ	Среднее (СО)	Минимум	Максимум
Возраст (лет)	997	62 (10)	19	87
Масса тела (кг)	981	84,5 (15,6)	46,4	162,2
Рост (м)	981	1,69 (0,09)	1,44	1,96
ИМТ (кг/м ²)	981	29,66 (4,97)	17,26	66,57
ОТ у пациентов обоих полов (см)	980	98 (12)	64	158
ОТ у мужчин (см)		100 (12)	65	145
ОТ у женщин (см)		95 (12)	64	158
Систолическое АД (мм рт.ст.)	981	133 (16)	90	190
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	981	81 (9)	58	140
Показатели углеводного обмена				
НbA1c (%)	969	6,33 (1,00)	4,40	12,30
Глюкоза (ммоль/л)	987	6,31 (1,76)	2,60	19,40
Липидные параметры				
ОХС (ммоль/л)	987	4,93 (1,18)	2,58	9,95
ХС ЛВП (ммоль/л)	987	1,18 (0,31)	0,51	2,66
ХС ЛНП (ммоль/л) ^a	969	3,02 (1,00)	0,95	7,57
ТГ (ммоль/л)	987	1,60 (0,95)	0,41	9,42
Аро-А1	987	1,35 (0,23)	0,77	2,13
Аро-В	987	0,86 (0,25)	0,25	1,79
соотношение Аро-В/Аро-А1	987	0,66 (0,23)	0,20	1,60

Примечание: ^a – n=969; СО – стандартное отклонение.

значений ХС ЛНП, согласно российским рекомендациям, наблюдалось у лиц с МС по сравнению с пациентами без МС – 26,8% и 46,9%, соответственно (p<0,001; ОР 0,42, 95% ДИ 0,32–0,55), у женщин по сравнению с мужчинами – 29,0% и 39,0%, соответственно (p=0,001; ОР 0,64; 95% ДИ 0,49–0,84).

Почти у половины пациентов (48,2%, 455 из 944) были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, установленные рекомендациями 4JETF (таблица 1, рисунок 1). У пациентов из группы вторичной профилактики чаще достигались целевые значения ХС ЛНП по сравнению с пациентами, получавшими терапию в рамках первичной профилактики – 54,5% и 35,4% соответственно (p<0,001; ОР 2,19; 95% ДИ 1,63–2,95).

При этом значимых различий в достижении целевых значений ХС ЛНП между пациентами с и без МС – 51,0% и 46,6%, соответственно (p=0,200) и между лицами мужского и женского пола – 50,7% и 45,2%, соответственно (p=0,102) не отмечалось.

Результаты анализа опроса пациентов

Большинство пациентов знали или слышали о ХС ЛНП – 86,3% (832 ответа из 967) и о ХС ЛВП – 77,2% (746 ответов из 967). Также большинство пациентов (83,8%) отметили, что лечащий врач информировал их об уровне ОХС. У большинства пациентов (57,1%; 549 из 962) ГЛТ проводилась без

изменений, т. е. без увеличения доз препаратов, добавления новых препаратов или замены ранее получаемых препаратов на другие.

Мультивариантный анализ логистической регрессии

При мультивариантном анализе логистической регрессии (n=724 с набором данных для проведения полного анализа) было отмечено, что на достижение целевых показателей ХС ЛНП, соответствующих рекомендациям ВНОК 2007, оказывали влияние такие факторы, как курение и регулярность приема лекарственных препаратов. Курение на момент лечения являлось негативным прогностическим фактором (p=0,034, ОР 0,60; 95% ДИ 0,37–0,96), а ежедневный прием лекарственных препаратов – позитивным прогностическим фактором (p=0,001, ОР 2,74; 95% ДИ 1,53–4,92) достижения целевых значений ХС ЛНП (рисунок 2). На третьем этапе было установлено наличие конвергенции; R² в модели Кокса и Шнелла достиг показателя 0,039, а R² в модели Нагелькерка – показателя 0,054.

Ежедневный прием лекарственных препаратов также был позитивным предиктором достижения целевых значений ХС ЛНП согласно рекомендациям 4JETF (p=0,001, ОР 2,51; 95% ДИ 1,44–4,38). К негативным предикторам относились нерегулярный прием препарата (p=0,020, ОР 0,67; 95% ДИ 0,48–0,94) и дезориентированность пациента в отношении назначенного лечения (p=0,048, ОР

Таблица 3

Данные по ежедневным дозам трех наиболее часто применявшихся препаратов для ГЛТ на момент включения в исследование

Препарат	Суточная доза (мг)	Количество пациентов (n)	Доля от общего количества пациентов, получающих данный препарат (%)
Аторвастатин	5	6	1,6
	10	165	43,3
	20	192	50,4
	40	16	4,2
	80	2	0,5
Розувастатин	5	20	12,0
	10	119	71,2
	20	28	16,8
Симвастатин	5	4	1,0
	10	94	22,9
	20	247	60,1
	30	1	0,2
	40	65	15,8

0,41; 95% ДИ 0,17–0,99) (рисунок 3). На четвертом этапе также было установлено наличие конвергенции, R² в модели Кокса и Шнелла достиг 0,050, а R² в модели Нагелькерка – 0,066.

Специальность “эндокринолог” (p=0,045, ОР 2,03; 95% ДИ 1,02–4,06) и применение шкалы SCORE (Systematic coronary risk evaluation) для стратификации риска (p=0,005, ОР 2,08; 95% ДИ 1,25–3,47) были позитивными прогностическими факторами достижения целевых значений ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007. Использование шкалы SCORE также было позитивным предиктором достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям 4JETF (p=0,004, ОР 1,93; 95% ДИ 1,23–3,03), в то время как применение Фремингемской шкалы являлось негативным предиктором (p=0,032, ОР 0,72, 95% ДИ 0,54–0,97).

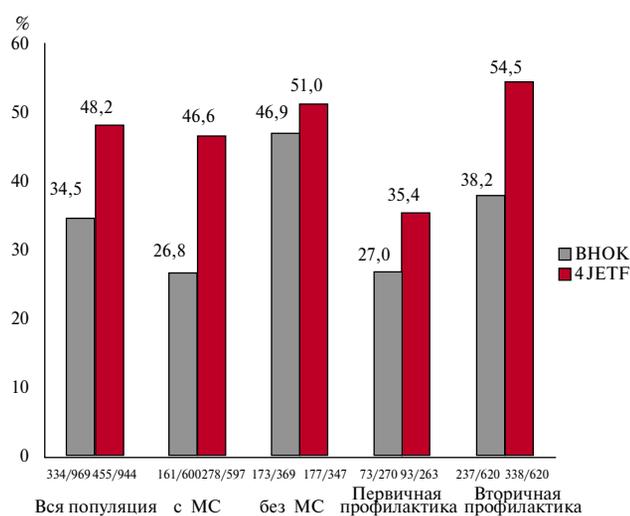


Рис. 1 Доля пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007 и 4JETF, показанная в популяции в целом и в группах первичной и вторичной профилактики у пациентов с и без МС.

Обсуждение

Многоцентровое, наблюдательное исследование российской популяции лиц, получавших ГЛТ в течение ≥3 мес., подтвердило, что целевые показатели ХС ЛНП в рутинной клинической практике достигают <50% пациентов: 34,5% – согласно рекомендациям ВНОК 2007 и 48,2% – согласно рекомендациям 4JETF. Эти данные согласуются с результатами, полученными ранее в ходе европейских исследований [8–10].

Следует отметить, что у пациентов, получавших терапию в рамках вторичной профилактики ССЗ, наблюдалась значительно более высокая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП, чем у пациентов, лечившихся в рамках первичной профилактики.

В действующих рекомендациях Европейского кардиологического общества/ Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS, 2011) и рекомендациях ВНОК 2007 совпадают целевые уровни ХС ЛНП у пациентов с высоким и умеренным ССР – 2,5 и 3,0 ммоль/л, соответственно [7,20]. Однако в рекомендациях ВНОК 2007 пациенты с ИБС относятся к группе высокого риска, а в рекомендациях ESC/EAS – к группе очень высокого ССР, что задает более строгие целевые значения ХС ЛНП у этой категории. Следовательно, при применении рекомендаций ESC/EAS 2011 частота достижения целевых уровней ХС ЛНП, наблюдаемая в ходе этого исследования, может быть еще ниже, чем при использовании рекомендаций ВНОК 2007.

В качестве одной из возможных причин низкой частоты достижения целевых уровней ХС ЛНП, наблюдавшейся в настоящем исследовании, можно рассматривать тот факт, что лишь небольшое число пациентов получали оптимальные средние и высокие дозы статинов. Например, среди пациентов, лечившихся симвастатином, только 15,8% прини-

мали препарат в дозе 40 мг/сут., среди пациентов, принимавших розувастатин, лишь 16,8% получали его в дозе 20 мг/сут., среди пациентов, получали аторвастатин, 44,9% получали его в низких или очень низких дозах (не более 10 мг/сут.). Другая причина — отсутствие коррекции терапии (повышение дозы, добавление нового препарата или смена препарата) у более чем половины (57,1%) пациентов, участвующих в исследовании. Более низкий процент достижения целевых значений ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007, по сравнению с аналогичным параметром, определенным рекомендациями 4JETF, может быть связан с различиями в подходах к стратификации рисков и целевых уровней в этих рекомендациях: в рекомендациях ВНОК 2007 заданы более строгие критерии ХС ЛНП, чем в рекомендациях 4JETF.

Среди пациентов, получавших ГЛТ, преобладали пациенты, принимавшие препараты с целью вторичной профилактики (64,8%). В группе вторичной профилактики частота достижения целевых показателей ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями ВНОК и 4JETF была значительно выше, чем в группе первичной профилактики. Эти результаты отличаются от ранее представленных данных европейской части исследования SERPHEUS, согласно которым рекомендованные целевые уровни ХС ЛНП у пациентов при первичной и вторичной профилактике достигались с одинаковой частотой [16]. В то же время, установленная в настоящем исследовании при первичной профилактике частота достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007 (27%), соответствует данным, полученным в ходе российской части исследования EURIKA с аналогичной популяцией, в котором уровни ХС ЛНП <3 ммоль/л были достигнуты у 24,3% пациентов [15].

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости мер по улучшению подходов к липидснижающей терапии. Для этого необходимо понять детерминанты достижения целевого уровня ХС ЛНП. Согласно результатам настоящего исследования, курение во время лечения являлось негативным предиктором достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007, что согласуется с результатами европейской части исследования SERPHEUS, в котором отказ от курения во время лечения являлся позитивным предиктором (ОР 1,38, 95% ДИ 1,26–1,52) [16]. Таким образом, отказ от курения должен стать одним из условий при лечении дислипидемии (ДЛП).

Достижение целевых уровней ХС ЛНП напрямую связано с тем, как пациент принимает лекарственные препараты [21]. Отказ от приема препарата или пропуск в приеме из-за забывчивости являлись негативными предикторами достижения целевых уровней ХС ЛНП в представленном исследовании. Более половины пациентов, принявших участие

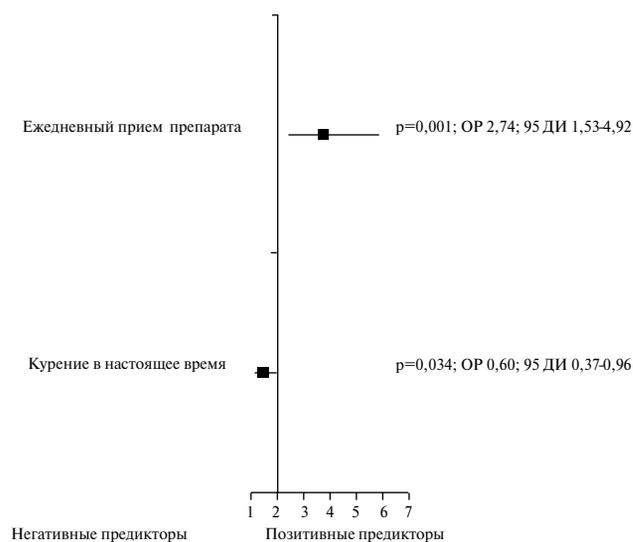


Рис. 2 Предикторы достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям ВНОК 2007.

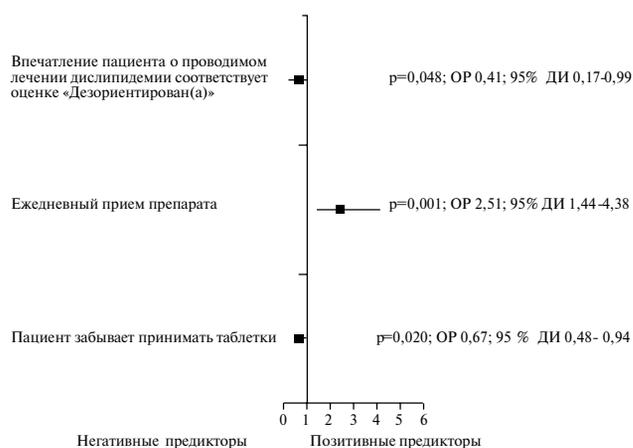


Рис. 3 Предикторы достижения целевых уровней ХС ЛНП согласно рекомендациям 4JETF.

в работе (53,2%), заявили, что они пропускали прием препаратов 1 раз в мес. или реже, а от 11% до 21,6% пациентов пропускали прием препаратов чаще. Более 2/3 пациентов полагали, что пропуск приема препарата 1 раз в мес. или реже приемлем. Более серьезное беспокойство вызывает тот факт, что ~ 20% пациентов считали допустимой возможность пропуска приема препарата 1 раз в нед. Таким образом, для того чтобы улучшить показатели достижения установленных целевых уровней ХС ЛНП, следует активно обсуждать с пациентом вопрос о необходимости ежедневного приема рекомендованных липидснижающих средств.

83,8% пациентов отметили, что лечащий врач информировал их об уровне ОХС. Частота достижения целевых уровней ХС ЛНП не коррелировала с уровнем осведомленности пациентов относительно ГХС. Доля пациентов, полагающих, что у них

... мгновения, проведенные с близкими —
это счастье неповторимых эмоций...



ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР

ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

Крестор® — единственный* статин, доказавший
снижение общей смертности в первичной профилактике
сердечно-сосудистых заболеваний¹

AstraZeneca 

*По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (JUPITER, WOSCOPS, ASCOT-LLA)
Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207. Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.
Информация предназначена для медицинских работников. ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru CRE_46 816 011_22/07/13

ИНСТРУКЦИЯ по
применению
лекарственного
препарата для медицинско-
го применения Регистрацион-
ный номер: П N015644/01 Состав

Каждая таблетка содержит активного
вещества: розувастатина 10, 20 или 40 мг в
виде розувастатина кальция, ФАРМАКОТЕРАПЕВ-
ТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемическое средство -
ГМГ-КоА редуктазы ингибитор Терапевтический эффект
развивается в течение одной недели после начала терапии
препаратом Крестор®, через 2 недели лечения достигает 90% от
максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект
обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном
приеме препарата. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** * Первичная гиперхолестеринемия по
Фредриксону (тип IIa), включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию или смешанная
гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные
методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. *
Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии
(например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. * Гипертриглицеридемия
(тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. * Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве
дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. *
Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной ревазуляриза-
ции) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет
для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как
минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП,
курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: * повышенная
чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата заболевания печени в активной фазе, включая
стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке
крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) выраженные нарушения функции почек (КК менее 30
мл/мин),* миопатия * одновременный прием циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие
адекватных методов контрацепции * пациентам, предрасположенным к развитию миотоксичных осложнений *
непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) Для
таблеток 40 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата * одновремен-
ный прием циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции *
заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое
повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: * почечная недостаточность средней степени
тяжести (КК менее 60 мл/мин) * гипотиреоз * личный или семейный анамнез мышечных заболеваний * миотоксичность на
фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе * чрезмерное употребление алкоголя *
состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина * одновременный прием
фибратов * пациентам азиатской расы * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная
мальабсорбция (препарат содержит лактозу) **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Внутрь, не разжевывая и не измельчать
таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема
пищи. Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных
с приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз в сутки.
Пожилые пациенты: Не требуется коррекции дозы. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется
начальная доза препарата 5 мг. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголид-
ной расы составляет 5 мг. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно
выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы,
частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Совместное применение
розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает АУС розувастатина на 28% (клинически
незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450. СРОК
ГОДНОСТИ 3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. КРЕСТОР — товарный знак,
совместно группы компаний АстраЗенка. ©ASTRAZENECA 2010


КРЕСТОР
розувастатин
объединяет поколения

для ПАЦИЕНТОВ
с ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

МОЩНОЕ ЛЕЧЕНИЕ,
НАПРАВЛЕННОЕ НА СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП,
УСИЛЕННОЕ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

КОМБИНИРОВАННАЯ терапия



ИНЕДЖИ®
(зетимиб/симвастатин)

Краткая информация о безопасности препарата

Показания

ИНЕДЖИ показан пациентам с первичной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение трансаминаз ПЕЧЕНИ неясной этиологии;
- умеренная и тяжелая степень печеночной недостаточности (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);
- беременность или период лактации;
- возраст до 18 лет

С осторожностью

Миопатия/Рабдомиолиз. Симвастатин как и другие ингибиторы ГМКОА-редуктазы может приводить к развитию симптомов миопатии (боли в мышцах, болезненность или слабость в мышцах с повышением креатинфосфокиназы (КФК) более, чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН)).

Миопатия иногда приобретает формы рабдомиолиза с или без острой почечной недостаточности вследствие миоглобурии, известны крайне редкие случаи смертей.

Как и при терапии другими статинами, риск миопатии/рабдомиолиза на фоне терапии симвастатином дозозависим. Если у пациента на фоне терапии ИНЕДЖИ наблюдаются боли в мышцах, слабость или спазм мышц, пациенту следует проводить мониторинг КФК. Если у пациента выявляется повышение КФК (> 5 x ВГН) при отсутствии выраженных физических нагрузок в анамнезе или, если у пациента заподозрена мио-

патия, лечение должно быть прекращено

Все пациенты, начинающие терапию с ИНЕДЖИ, или те, кому доза ИНЕДЖИ повышается, должны быть осведомлены о риске миопатии и проинформированы о необходимости своевременного сообщения о любых бессимптомных мышечных болях, спазма, или слабости.

Необходимо соблюдать осторожность пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу.

Печеночные ферменты: В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, принимавших зетимиб в комбинации с симвастатином, отмечалось повышение уровня трансаминаз крови (≥ 3 и более). Рекомендуется оценивать функцию печени до начала лечения ИНЕДЖИ и при наличии клинических показаний во время терапии.

Следует обращать внимание при назначении препарата пациентам с повышенным уровнем печеночных трансаминаз.

В случае стойкого повышения уровня трансаминаз (в 3 раза и более) и его прогрессирования, ИНЕДЖИ следует отменить.

В исследованиях при назначении ИНЕДЖИ, частота клинически значимого повышения сывороточных трансаминаз (АсАТ и/или АлАТ 3 x ВГН, соответственно) составила 1,7%. Следует дополнительно оценить функцию печени при титровании дозы ИНЕДЖИ до 10/80 мг в сутки: до повышения дозы, через 3 месяца после начала приема ИНЕДЖИ в дозе 10/80 мг и периодически в течение первого года лечения.

Печеночная недостаточность:

ИНЕДЖИ не рекомендуется пациентам с умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или выраженной (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью.

Фибраты: совместное назначение ИНЕДЖИ и фибратов не рекомендуется

Взаимодействие: Следует избегать приема грейпфрутового сока при приеме ИНЕДЖИ.

Следует тщательно мониторировать состояние пациентов при совместном назначении ИНЕДЖИ и фузидиевой кислоты, следует рассмотреть возможность временной отмены ИНЕДЖИ на время лечения фузидиевой кислотой.

Нежелательные явления: В клинических исследованиях у пациентов, принимавших ИНЕДЖИ, были отмечены следующие побочные эффекты, связанные с приемом препарата (с частотой $\geq 1/100$ и < 1/10): повышение АлАТ и/или АсАТ, миалгия и повышение креатинфосфокиназы в крови.

Способ применения

ИНЕДЖИ принимают 1 раз в день, вечером, независимо от приема пищи с сохранением гипохолестеринемической диеты на протяжении всего курса лечения.

ИНЕДЖИ следует назначать за 2 часа или через 4 часа после назначения секвестрантов желчных кислот.

У пациентов, принимающих амиодарон, верапамил или гипоплипидемические дозы (≥ 1 /день) никотиновой кислоты, доза ИНЕДЖИ не должна превышать 10/20 мг/сутки, за исключением ситуаций, когда клиническая эффективность лечения превышает риск развития миопатии и рабдомиолиза.

Не требуется коррекции дозы ИНЕДЖИ у пациентов с печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Если необходимо назначение терапии ИНЕДЖИ пациентам с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), дозы выше 10/10 мг/сутки следует назначать с осторожностью.

ИНЕДЖИ не рекомендован для применения у детей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: 115093, Москва, Россия, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, Бизнес центр «Павловский»,
Тел.: +7 495 916 7100. Факс: +7 495 916 7094

www.msd.com

ИНЕДЖИ – зарегистрированная торговая марка MSP Singapore Company, LLC. CARD-1013973-0037

Перед назначением ИНЕДЖИ следует руководствоваться инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем данного препарата.

ООО «МСД Фармасьютикалс» не рекомендует применение лекарственных препаратов компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Источники: 1. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. Eur Heart J Suppl. 2001;3(suppl E): E2-E5. 2. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11(11): 1587-1604.

Пожалуйста, посетите сайт: www.msd.com

достигнуты целевые уровни ХС ЛНП (35,8%) была близка к реальным показателям, установленным на основании лабораторных анализов (34,5%).

Применение шкалы SCORE для статификации риска являлось позитивным прогностическим фактором достижения целевых показателей ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями 4JETF, а использование Фремингемской шкалы послужило негативным прогностическим фактором. Этот результат можно объяснить тем, что российская популяция участвовала в проекте SCORE, в то время как Фремингемская шкала не валидизирована для России [22].

Ограничения

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Оно является одномоментным исследованием, т. е. изучение эффектов ГЛТ осуществлялось в ходе одного визита у пациентов, уже получающих терапию, в связи с чем исходные данные, полученные до начала лечения и позволяющие провести сравнительный анализ, отсутствовали. Поскольку пациенты из выборки исследования уже получали ГЛТ в течение не менее 3 мес., результаты нельзя сразу же экстраполировать на всю популяцию. Несмотря на то, что больные женского пола обычно составляют большинство пациентов, принимающих участие в исследованиях в России, в настоящее исследование были включены больше мужчин, чем женщин. Получение согласия пациентов перед включением их в исследование могло привести к отбору более мотивированной популяции по сравнению с теми больными, которые отказались участвовать в исследовании, в результате чего мог быть получен положительный сдвиг. Данное замечание применимо и к участвовавшим в исследовании врачам. Следует отметить сравнительно небольшую выборку исследуемой популяции (n=1000).

Другое ограничение заключалось в том, что опросники, применявшиеся в настоящем исследовании, не были предварительно валидизированы. Некоторые неожиданные результаты настоящей работы (например, медиана продолжительности лечения, составлявшая 2 года, высокая частота применения клинических рекомендаций) могут быть объяснены любым из этих ограничений по отдельности или всеми вместе. С учетом статистических анализов, проведенных в ходе настоящего исследования, интерпретировать выявленные корреляции следует с осторожностью. В данном исследовании способность модели логистической регрессии определять вероятность достижения целевых уровней

ХС ЛНП в зависимости от изучаемых параметров, целесообразно считать слабой из-за низкого коэффициента определения R^2 Нагелькерка.

Выводы

Исследование российской популяции показало, что целевых уровней ХС ЛНП в рутинной клинической практике достигают менее половины пациентов, получающих ГЛТ. С учетом ужесточения современных рекомендаций по лечению ДЛП, частота достижения целевых уровней ХС ЛНП будет еще ниже. Таким образом, подходы к ГЛТ требуют дальнейшего изменения, особенно в рамках первичной профилактики. Возможными вариантами улучшения лечения могут быть оптимизация дозы статинов и коррекция терапии, включающая увеличение дозы применяемого препарата, добавление иного липидснижающего средства или смена уже применяемого препарата на другой. Кроме того, необходимо предпринимать меры, направленные на отказ от курения и повышение у пациентов приверженности проводимой терапии.

Коллектив исследователей CEPHEUS

Москва: Ф. Т. Агеев, Е. М. Андреевская, А. Г. Евдокимова, В. Л. Захарова, Ж. Д. Кобалава, С. Ю. Марцевич, О. И. Нестеренко, Т. К. Чернявская, И. И. Чукаева; Санкт-Петербург: А. В. Барсуков, М. А. Батурова, С. А. Болдуева, И. А. Зобенко, О. О. Квасова, А. О. Конради, В. О. Константинов, Е. И. Красильникова, О. Ю. Кузнецова, В. И. Мазуров, Т. Н. Новикова; Краснодар: В. Н. Александрова, Л. Г. Бугаец, М. И. Ивочкина, Н. В. Клименко, О. В. Кульчицкая, И. С. Повойко, В. Н. Черныш, О. И. Чащина, М. Ф. Щербак; Нижний Новгород: В. И. Агапова, Е. П. Зацарина, К. В. Мазалов, Т. М. Пантюшкова, Е. Ю. Рыжковская, И. В. Фомин; Новосибирск: С. К. Малютина, Н. Г. Мезенцева, Ю. П. Никитин, Н. Н. Ярошно; Самара: Д. В. Дупляков, М. А. Качковский, П. А. Лебедев, М. А. Скуратова; Воронеж: М. Л. Гиоргадзе, Р. А. Хохлов; Ярославль: С. Я. Ерегин.

Конфликт интересов

Это исследование, включая дизайн, сбор данных и их анализ было спонсировано компанией АстраЗенека. Авторы внесли значительный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, а также в интерпретацию данных. Авторы обладают полным доступом ко всем данным и полностью отвечают за содержание рукописи, включая проверку интеллектуального содержимого и окончательное одобрение версии, поданной в печать.

Литература

1. British Heart Foundation Health Promotion Research Group. European Cardiovascular Disease Statistics 2008 Edition [updated 2008 January 8]. Available from: <http://www.bhf.org.uk/publications/view-publication.aspx?ps=1001443>. Accessed October 24, 2012.
2. Statistical Yearbook of Russia. MoscowRosstat 2009; 795 p. Russian (Российский статистический ежегодник. 2009. Стат. сб. Росстат. Москва 2009; 795 с).
3. Vokeriya LA, Gudkova RG. Disease and congenital anomalies of circulatory system. Moscow: AN Bakulev RAMS; 2009, 162 p. Russian (Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия-2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2009; 162 с).
4. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
5. Perk J, de Backer G, Gohlke G, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and, treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and, treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
7. Draft recommendations of experts nationwide Society of Cardiology for the diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Cardiovascular therapy and prevention* 2007; 6 (6), Suppl 3. Russian (Проект рекомендаций экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (6), Приложение 3).
8. EUROASPIRE: A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569–82.
9. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–72.
10. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121–37.
11. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Mensah GA. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation* 2003; 107: 2185–9.
12. Pearson TA, Laurant I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–67.
13. Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V, et al. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med* 2002; 113: 625–9.
14. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001; 357 (9261): 995–1001.
15. Boytsov SA on behalf of Russian EURIKA investigators. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russian and European countries: EURIKA study results. *Cardiovascular therapy and prevention* 2012; 11 (1): 11–6. Russian (Бойцов С. А. от коллектива исследователей в Российской Федерации. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (1): 11–6).
16. Hermans MP, Castro Cabezas M, et al. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (2): 445–54.
17. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–414.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
19. Alberti GMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–62.
20. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
21. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 595–9.
22. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al, on behalf of the SCORE Project. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.

Консенсус Совета Экспертов

Роль комбинированной гиполипидемической терапии (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг) в коррекции нарушений липидного обмена у больных хронической болезнью почек

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 75-78

Поступила 05/07-2013

Принята к публикации 08/07-2013

Expert Consensus

Role of combination lipid-lowering therapy (simvastatin/ezetimibe 20/10 mg) in the correction of lipid metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 75-78

Совет Экспертов состоялся 6 апреля 2013г в Москве и проходил под эгидой Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению проблем атеросклероза (НОА), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР).

Председатели Совета Экспертов:

Президент Европейского общества атеросклероза, проф. А. Катапано (Италия), Президент РКО, акад. РАМН Е.В. Шляхто (Россия), Президент РНМОТ, акад. РАМН А.И. Мартынов (Россия).

Участники — Эксперты: акад. РАМН В.С. Моисеев, акад. РАМН Р.Г. Оганов, член-корр. РАМН В.В. Кухарчук, член-корр. РАМН М.В. Шестакова, проф. А.С. Аметов, проф. С.А. Бойцов, проф. М.Г. Бубнова, проф. С.В. Виллевалде, проф. А.С. Галявич, проф. Ю.А. Карпов, проф. Ж.Д. Кобалава, проф. Н.А. Козиолова.

Цель Совета Экспертов: представить актуальность проблемы диагностики и лечения липидных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в Российской Федерации (РФ) и обсудить место комбинированной гиполипидемической терапии (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг) в лечении дислипидемии (ДЛП) у этих больных с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Актуальность проблемы

Популяционные эпидемиологические исследования с включением больных хронической болезнью почек (ХБП) свидетельствуют о высокой распространенности как ранних, так и развернутых стадий ХБП в РФ (Смирнов А. В. и др., 2004; Добронравов В. А. и др., 2004; Биков Б. Т. и др., 2009; Швецов М. Ю. и др., 2011). По данным Регистра Российского диализного общества в 2007г различные виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) получали >20 тыс. человек. Ежегодный прирост числа таких больных в среднем составляет 10,5%. При этом средний возраст больных, получающих ЗПТ, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере ХБП страдают лица, составляющие трудоспособную часть населения [1].

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) лежат в основе ~2/3 всех случаев ХБП [2, 3], а основной причиной смерти у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4]. Установлено, что риск развития ССЗ у пациентов с ХБП в 3–6 раз выше, чем в общей популяции, и в среднем в 10 раз выше у пациентов, находящихся на диализе [1, 5]. Эти данные заставляют пересмотреть «традиционную» точку зрения на нефрологию как узкоспециализированную область внутренней медицины [1] и требуют активного вовлечения в решение проблемы ХБП врачей различных специальностей: кардиологов, эндокринологов, терапевтов. Это необходимо для обеспечения диагностики ХБП на ранних стадиях, своевременного начала профилактики и лечения. В последние десятилетия был проведен ряд фундаментальных и клинических исследований, направленных на изучение факто-

ров, лежащих в основе сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП и возможностей их предупреждения. В этой связи одним из актуальных и перспективных направлений является изучение роли липид-корректирующей терапии у пациентов с ХБП.

Липид-корректирующая терапия у пациентов с ХБП — современное состояние проблемы в РФ

ХБП рассматривается как независимый фактор риска (ФР) развития ССЗ [5, 6], а с 2011г — как эквивалент ишемической болезни сердца ИБС по риску [7]. В рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемии (ДЛП) Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (ЕОК/ЕОА 2011), а также в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр, 2012 г), пациенты с ХБП, определяемой по сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² (таблица 1) [8], относятся к категории очень высокого риска развития смертельного ССО [7, 9].

Эксперты обсудили вопрос: Существует ли в настоящее время в РФ недостаточная осведомленность врачей терапевтов, кардиологов и эндокринологов о значимости и современных подходах к коррекции липидных нарушений у больных ХБП?

В настоящее время данные, которые позволили бы проанализировать частоту назначения липид-корректирующей терапии (ЛКТ) и степень достижения целевых

уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в российской популяции пациентов с ХБП ограничены. Закончен набор российских пациентов в исследование DYSIS II (Dyslipidemia International Study — Международное исследование по ДЛП), в котором проводится оценка частоты достижения целевых уровней ХС ЛНП и анализ назначаемой липидкорректирующей терапии у пациентов со стабильной ИБС, в т.ч. и у пациентов с ХБП.

Эксперты пришли к общему мнению, что в настоящее время проблема недостаточной диагностики и лечения нарушений липидного обмена у больных ХБП среди кардиологов, эндокринологов и терапевтов является актуальной. Современные подходы к контролю уровня липидов и липопротеидов крови при ХБП нуждаются в дальнейшей актуализации для профилактики развития ССО атеросклеротического генеза у пациентов с ХБП.

Результаты исследования SHARP — инновационные подходы снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению ДЛП ЕОК/ЕОА 2011, а также Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр, 2012г), первичной целью лечения пациентов с ХБП является снижение ХС ЛНП (уровень доказательности I-A) [7, 9]. Снижение ХС ЛНП уменьшает риск ССЗ у больных ХБП (уровень доказательности II-A-B) [7]. Для пациентов с ХБП при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (3–5 стадии) — это уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [7, 9]. Вторичные цели ЛКТ — показатели ХС не липопротеинов высокой плотности (ХС-нЛВП) и аполипопротеина (апо) В. Для замедления прогрессирования ХБП и развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) следует рассматривать использование статинов (уровень доказательности II-A-C) [7]. У больных умеренной и тяжелой ХБП 3–4 стадии для достижения целевого уровня ХС ЛНП показано назначение статинов в виде монотерапии или в комбинации с эзетимибом (уровень доказательности — II-A-B) [9].

Достижение целевого уровня ХС ЛНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании двух стратегий лечения: высоких доз статинов или применения комбинированной гиполипидемической терапии (ГЛТ) (статинов + эзетимиб). Сниженная СКФ является ФР развития миопатии, а риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы статина [10]. Кроме того, при назначении медикаментозной терапии при ХБП необходимо учиты-

вать путь элиминации препарата и необходимость коррекции дозы статина в зависимости от пути выведения. Все эти факторы свидетельствуют о настороженности в отношении высоких доз статинов у пациентов с нарушением функции почек и обосновывают применение комбинированной терапии с использованием низкой дозы статина и эзетимиба в лечении пациентов с ХБП.

Предпосылками для проведения исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection) стали успехи липидкорректирующей терапии у пациентов высокого риска с нормальной функцией почек, т.к. было показано, что снижение уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами у этих больных приводит к снижению риска инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и коронарной реваскуляризации. Однако у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП эффекты такого снижения противоречивы [11].

Мета-анализы рандомизированных исследований, проведенных преимущественно у больных без ХБП, показали, что терапия статинами снижает риск крупных коронарных осложнений (ИМ или коронарной смерти), ИИ и коронарной реваскуляризации примерно на 20% при снижении уровня ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л [12, 13]. У пациентов с расчетной СКФ (рСКФ) >60 мл/мин/1,73 м², страдающих ССЗ атеросклеротического генеза, влияние статинов на частоту ССО, по-видимому, не зависит от почечной функции. Однако при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² стремительно нарастают патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, увеличивается риск нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности (СН).

В связи с этим важным представляется вопрос об эффективности ГЛТ, направленной на снижение ХС ЛНП, у пациентов с прогрессирующей ХБП [11].

Целью исследования SHARP явилась оценка эффективности и безопасности комбинации симвастатина с эзетимибом у больных ХБП.

В рандомизированное, двойное слепое исследование были включены 9270 больных с ХБП: 3023 на диализе и 6247 — без него, и отсутствием указаний на ИМ или коронарную реваскуляризацию в анамнезе. 4650 больных получали комбинированную терапию симвастатином с эзетимибом, 4620 пациентов — плацебо. Больные были рандомизированы в 2 группы: комбинированной терапии симвастатином (20 мг/сут) с эзетимибом (10 мг/сут) и плацебо.

Результаты исследования показали, что за период наблюдения (медиана 4,9 года) уровень ХС ЛНП в группе симвастатина с эзетимибом снизился в среднем на 0,85 ммоль/л (стандартная ошибка 0,02 при приверженности лечению ~2/3 больных); соответственно на 17%

Таблица 1

Современная классификация ХБП

Стадия	Определение	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	Нормальный уровень или повышение СКФ	≥90
2	Легкое снижение СКФ	60–89
3А	Умеренное снижение СКФ	45–59
3В		30–44
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15 или диализ

уменьшилось число крупных атеросклеротических осложнений — первичная конечная точка: несмертельный ИМ, коронарная смерть, негеморрагический инсульт, любая артериальная реваскуляризация — 526 (11,3%) и 619 (13,4%); отношение рисков (ОР) составило 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,94; $p=0,0021$) (рисунок 1). Число несмертельных ИМ или случаев коронарной смерти в группе симвастатина с эзетимибом снизилось незначительно — 213 (4,6%) и 230 (5,0%) случаев; ОР 0,92, 95% ДИ 0,76–1,11 ($p=0,37$), но частота негеморрагических МИ — 131 (2,8%) и 174 (3,8%); ОР 0,75, 95% ДИ 0,60–0,94 ($p=0,01$) и случаев артериальной реваскуляризации — 284 (6,1%) и 352 (7,6%); ОР 0,79, 95% ДИ 0,68–0,93 ($p=0,0036$) уменьшилась статистически достоверно [11].

Результаты исследования SHARP послужили основанием для включения в раздел безопасности назначения лекарственных препаратов у пациентов с ХБП рекомендаций KDIGO 2012 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) информации об «отсутствии увеличения токсичности комбинации симвастатин 20 мг / эзетимиб 10 мг в сут. у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или находящихся на диализе» [8].

Эксперты обсудили вопрос: Могут ли результаты исследования SHARP служить основанием для рассмотрения комбинированной ГЛТ (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг) как эффективного и безопасного лечения пациентов с ХБП? Относится ли это к пациентам с СД 2 типа (СД-2) и ХБП?

Эксперты пришли к общему мнению, что результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования SHARP по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии (низкая доза статина симвастатин + эзетимиб 20/10 мг/сут.) по снижению риска развития основных атеросклеротических событий у пациентов с ХБП могут служить основанием для назначения комбинированной ГЛТ (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг/сут.) пациентам с ХБП 3–5 стадии.

Сложным остается вопрос о необходимости начала лечения статинами тех пациентов, которые находятся на диализе и ранее не получали липидкорректирующую терапию. В руководстве KDOQI (Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD) 2012 по ведению пациентов с ХБП и СД прописано, что том случае, если пациент с СД находится на диализе, и ранее не получал статины, начинать терапию статинами не рекомендуется (1В) [6].

СД — наиболее часто встречающаяся причина ХБП, а быстро растущая распространенность СД во всем мире свидетельствует, что доля ХБП, вследствие СД, будет возрастать и далее [6, 14]. Это обуславливает актуальность разработки подходов к ведению пациентов с СД и ХБП. В обновленном руководстве KDOQI по клинической практике СД и ХБП 2012г [6] для снижения ХС ЛНП рекомендуется использовать статины или сочетание статинов с эзетимибом для снижения риска основных атеросклеротических событий у больных СД и ХБП, в т.ч. у пациентов с почечным трансплантатом (1В).

Эксперты проанализировали современные подходы к лечению ХБП у пациентов с СД, а также данные исследования SHARP: на момент рандомизации 33% пациентов ($n=3023$) получали поддерживающий диализ, а 23%

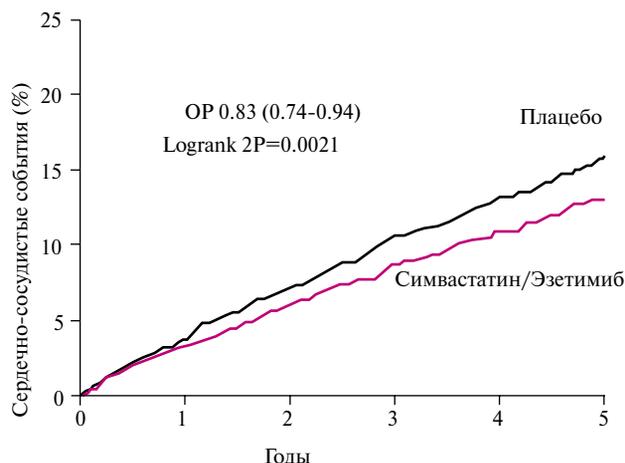


Рис. 1 Результаты комбинированной конечной точки в исследовании SHARP.

($n=2094$) страдали СД; доля тех и других в группах, получавших симвастатин в сочетании с эзетимибом и плацебо, была равна, и **пришли к общему мнению,** что полученные результаты снижения риска ССО на фоне комбинированной терапии могут распространяться на популяцию больных ХБП и СД.

В последние годы получены доказательства дополнительных преимуществ комбинированной ГЛТ (статины + эзетимиб) у пациентов с СД-2 по сравнению с больными без СД-2. Анализ 27 рандомизированных исследований показал, что комбинированная терапия (статины + эзетимиб) достоверно эффективнее снижала ХС ЛНП, ХС-нелВЛП, апоВ/апоА1 у пациентов с СД [15].

Возможным механизмом, объясняющим выявленный феномен, является повышение экспрессии гена белка Нимана-Пика (NPC1L1) при гликемии, предположительно рассматривающийся в качестве мишени действия эзетимиба. В итоге это проявляется более выраженным гипополипидемическим действием комбинированной терапии (статины + эзетимиб) у пациентов с СД-2 по сравнению с пациентами без СД-2 [16].

Экспертами был обсужден вопрос: Могут ли результаты исследования SHARP по снижению риска ССО атеросклеротического генеза при ХБП экстраполироваться на всю популяцию пациентов очень высокого риска?

В процессе дискуссии Эксперты привели данные мета-анализа исследования СТТ (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators), в котором было показано соответствие степени снижения уровня ХС ЛНП и риска развития ССО: снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л приводит к 20% снижению риска ССО [12, 13], в то время как достигнутое в исследовании SHARP снижение ХС ЛНП на 0,85 ммоль/л привело к 17% снижению риска сердечно-сосудистых событий, соответственно.

Эксперты пришли к общему мнению о возможности распространенности результатов исследования SHARP на популяцию пациентов, относящихся к категории очень высокого риска.

Новое показание ИНЕДЖИ (симвастатин/эзетимиб 20/10 мг) по профилактике основных ССО у пациентов с ХБП

13.09.2012г Министерство здравоохранения и социального развития зарегистрировало новое показание для

препарата ИНЕДЖИ (симвастатин/эзетимиб) в дозе 20/10 мг — профилактика основных ССО у пациентов с ХБП [17].

Экспертами был обсужден вопрос о роли ИНЕДЖИ (симвастатин/эзетимиб) 20/10 мг в лечении пациентов с ХБП.

Эксперты пришли к единому мнению, что новое показание для назначения препарата ИНЕДЖИ, основанное на результатах исследования SHARP, позволяет рассматривать ИНЕДЖИ как один из эффективных и безопасных методов контроля уровня липопротеинов крови для снижения риска развития основных ССО у пациентов с ХБП. ИНЕДЖИ может быть рекомендован пациентам с ХБП 3–5 стадии.

Литература

1. National Guidelines. Chronic kidney disease: substantive provisions, the definition, diagnosis, screening, approaches to prevention and treatment (project). <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>. Russian (Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению (проект) <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>).
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137–47.
3. Shestakova MV, Dedov II. Diabetes and chronic kidney disease. М. ООО «Medizinsкое informazionное agentstvo» 2009; 482 p. Russian (Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2009; 482 с).
4. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR, et al. Lipid abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol* 2011; 171:135–42.
5. Renal function and prediction of cardiovascular risk. National Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (6), Suppl. 3. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 3).
6. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 (5): 850–86.
7. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Atherosclerosis* 217S (2011); S1–44.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement* 2013; 3 (1):1.
9. Diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. National Guidelines. V review. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (4), Suppl. 1. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные рекомендации, V пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (4), Приложение 1).
10. Venero CV, Thompson PD. Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 121–36.
11. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181–92. Epub 2011 Jun 12.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
14. Shestakova MV. Diabetes and chronic kidney disease: modern diagnostic and treatment. *Vestnik RAMN* 2012; 1: 45–50. Russian (Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. *Вестник РАМН* 2012; 1: 45–50).
15. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diab Obes Metab* 2011; 13: 615–28.
16. Ravid Z, Bendayan M, Delvin E, et al. Modulation of intestinal cholesterol absorption by high glucose levels: impact on cholesterol transporters, regulatory enzymes, and transcription factors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G873–85.
17. Instruction for use of the drug Inegy. Russian (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инеджи).

Возможности кардиолога в борьбе с инсультом: комплексная терапия артериальной гипертензии (место антагонистов кальция)

Таратухин Е. О.

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

Статья посвящена современной проблеме кардиocereбральных отношений, сочетанной сердечно-сосудистой патологии, которая требует комплексного подхода. В профилактике инсульта – традиционно неврологической проблемы, основная роль принадлежит кардиологу, который имеет возможность модифицировать многие факторы риска. Лечение артериальной гипертензии – важнейший шаг, и среди всего множества антигипертензивных средств особое место занимают антагонисты кальциевых каналов новых поколений.

Ключевые слова: инсульт, артериальная гипертензия (гипертензия), дигидропиридины, лерканидипин.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 79-81

Поступила 17/07–2013

Принята к публикации 09/08–2013

Stroke prevention opportunities for cardiologists: complex management of arterial hypertension (role of calcium antagonists)

Taratukhin E. O.

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

The paper focuses on the important issue of cardio-cerebral interactions, cardiac comorbidities, and the need for complex therapeutic approaches. While stroke is traditionally regarded as a neurologic problem, cardiologists play an important role in its prevention, via modification of multiple risk factors. One of the key preventive measures is arterial

hypertension treatment. New calcium channel blockers are a promising group of modern antihypertensive medications.

Key words: stroke, arterial hypertension, dihydropyridines, lercanidipine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 79-81

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), как указано в недавно вышедшем Оксфордском руководстве по инсульту 2013, является третьей по частоте причиной смертности в развитых странах. В России ситуация особенно острая. Согласно Отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2004г Россия, наряду с Китаем, Чадом, Мали и Республикой Конго, входила в число стран, где смертность от инсульта (МИ) превышает 148 на 100 тыс. населения [1]. Для сравнения, в США, Германии, Японии эта величина в 4–5 раз ниже: <44 на 100 тыс. Достоверность данных такого рода оценок, в которые может быть сложно поверить, подтверждена специальным исследованием команды университета Кембриджа 2013 [5].

Артериальная гипертензия (АГ) является главным модифицируемым фактором риска (ФР) МИ, наряду с дислипидемией (ДЛП), сахарным диабетом (СД), курением и мерцательной аритмией (МА) [2]. Необходимость системного подхода к профилактике ОНМК, их неотложной терапии и реабилитации сегодня – острая глобальная проблема, о чем, в частности, сообщается в [3] в соответствии с данными ВОЗ. Эта проблема требует совместных усилий неврологов и кардиологов. Более того, роль кардиологов оказывается важнейшей, поскольку в их руках модификация ФР и предотвращение развития необратимого повреждения [3]. АГ – основная мишень терапии. Не только снижение, нормализация артериального давления (АД), но и предупре-

ждение гипотензии, поддержание стабильного АД в течение суток – это задачи подбора антигипертензивной терапии (АГТ). Вариабельности АД как важному ФР посвящен обзор, в котором подчеркивается, что контроль за изменениями АД в течение сут. – более эффективный способ борьбы против сердечно-сосудистых осложнений (ССО), нежели нормализация его как таковая [4].

Высокими становятся требования к АГТ. Не только эффективность и высокий профиль безопасности, но и стабильное длительное действие, а также кратность и удобство приема – факторы, сегодня условно обязательные для качественного лекарственного средства. Последний фактор – возможность приема препарата один раз в сут., способствует увеличению приверженности пациентов лечению, а, значит, повышению его эффективности. Этому вопросу посвящен ряд исследований, в частности, мета-анализы [6,7].

Вопрос вариабельности (Var) АД в настоящее время выходит на первый план. Чрезмерное колебание его в течение сут., в первую очередь, ведет к поражению органов-мишеней (ПОМ): развитию МИ и ишемических атак, почечной недостаточности (ПН) и протеинурии, изменениям в сетчатке глаза [18,19]. Для адекватного контроля необходимо суточное мониторирование АД (СМАД), рекомендованное Европейским обществом кардиологов (ЕОК) [20]. Сообщают о наблюдении в течение 12 лет 2421 пациента, из которых у 223 произошел хотя бы один МИ, 139 умерли от сердечно-сосудистых

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +7 (916) 637-29-78

e-mail: cardio03@list.ru

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

причин. Всем пациентам проводилось исследование Вар АД, и было установлено, что достоверными ($p=0,044$) показателями неблагоприятного прогноза являются утреннее систолическое АД (САД) и высокая Вар среднего АД; вне зависимости от назначенного лечения, но при наличии терапии [21]. Между тем, по недавно опубликованным данным, делается вывод, что даже в странах Европы АД контролируется плохо [8]. Сложности связаны, во многом, с неадекватностью фармакокинетики, развитием побочных эффектов (ПЭ) или симптомов собственно антигипертензивного действия. Игруют роль и специфические свойства антигипертензивных препаратов (АГП).

Среди доступных АГП блокаторы медленных L-кальциевых каналов (АК) входят в средства первой линии, наряду со средствами, блокирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ИАПФ и АРА II). Только эти средства имеют уровень доказательности “А” в лечении АГ [9]. Однако и их прием по тем или иным причинам может быть ограничен. Применение Д способствует гипокалиемии, β -АБ – брадикардии и росту риска бронхообструкции, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – развитию кашля и гиперкалиемии.

Проведен масштабный мета-анализ [10], в котором изучалась эффективность АК в предотвращении МИ у взрослых больных АГ. Всего было проанализировано 177 исследований, в т. ч. 31 рандомизированное, за период 1996–2012 гг. с суммарным числом пациентов 273 тыс. Отмечают, что в отношении профилактики МИ АК превосходят β -АБ и сопоставимы по эффективности с ИАПФ и Д. Об эффективности предотвращения ССО посредством использования АК говорится в отчете, согласно которому, терапия диуретиками не приводит к достаточному снижению риска ССО у пациентов с нормальной массой тела. Гораздо эффективнее диуретики оказались у пациентов с ожирением. Напротив, основная на дигидропиридиновых АК (ДАК) терапия предотвращает осложнения при АГ, не связанной с избыточной МТ (ИзМТ) [11].

О благоприятном действии АК на Вар суточного АД сообщали еще в 2005г [22]. При анализе данных 19257 пациентов с АГ в сравнении с терапией β -АБ (атенололом) и АК (амлодипином) установили, что только АК обладают свойством уменьшать суточные колебания АК, а также снижать риск развития МИ [23]. Также отмечают, что для стабилизации суточного профиля АД и уменьшения частоты ССО, добавление АК к АРА II более эффективно, чем добавление Д [24]. Одним из механизмов такого эффекта называют уменьшение симпатической активности, что проявляется также и в повышении Вар сердечного ритма. Авторы отмечают, что подобные благоприятные эффекты были свойственны АК нового поколения (эфондипин, клиндипин) и не отмечались у амлодипина [25].

Как указывается в руководстве по кардиологии Braunwald E, АК наиболее популярны в лечении АГ [12]. Это связано с их редкими ПЭ: по сути, только тахикардия и отек нижних конечностей, которых лишены препараты новых поколений. Все препараты данного класса действуют на вольтаж-активируемые кальциевые каналы L-типа гладкой мускулатуры. Разница клинического эффекта обусловлена различными точками прикрепления молекул. Более выраженное отрицательное хронотропное действие характерно для фенилалкиламинов, тогда как ДАК имеют изолированный антигипертензивный эффект. Некоторое увеличение частоты сокращений сердца (ЧСС) при приеме

ме “старших” ДАК (нифедипина) имеет рефлекторный характер и вызывается быстрой вазодилатацией. Она же ответственна за характерное для амлодипина развитие отеков, связанное с повышением гидростатического давления в капиллярах.

Дигидропиридиновым АК является лерканидипин. Это препарат третьего поколения, лишенный указанных выше ПЭ класса [14]. Он выпускается под торговым названием Леркамен® (БЕРЛИН-ХЕМИ/А.МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ, Германия) в дозировке 10 мг и 20 мг. Принимается per os один раз в сут. После приема всасывание препарата полное, максимальная концентрация в плазме после приема 10 мг составляет 3,3 нг/мл (7,66 нг/мл после приема 20 мг) и обнаруживается спустя 1,5–3 ч. На 98% препарат связывается с белками, поэтому при гипоальбуминемии свободная фракция лерканидипина может увеличиваться. При повторном приеме не кумулирует. Элиминируется путем метаболизма системой цитохрома с участием CYP3A4. Около половины принятой дозы выводится с мочой, $T_{1/2}=8-10$ ч. Лекарственное взаимодействие не выражено. С осторожностью лерканидипин, как и вообще АК, применяют с дигоксином. Индукторы CYP3A4 (антидепрессанты, рифампцин) и ингибиторы (азолы, эритромицин) могут, соответственно, снижать или усиливать действие препарата. Показана более высокая селективность лерканидипина к сосудам, нежели к ткани миокарда, в сравнении с амлодипином, фелодипином, лацидипином. Это позволяет уменьшить риск отрицательного инотропного эффекта [17].

В исследовании [13] лерканидипин продемонстрировал протективное действие на пирамидные нейроны гиппокампа в модели ишемического МИ. Авторы сообщают, что постоянное применение препарата, таким образом, может эффективно бороться с деменцией, постепенно развивающейся у больных АГ по причине микроинфарктов.

Кроме “классических” кардиоэмболических ишемических МИ, большой вклад в острую неврологическую патологию вносит атеросклероз. Атеросклеротическая бляшка (АБ) в системе сонной артерии (СА) не только суживает ее просвет, но, являясь метаболически активным образованием, представляет угрозу разрыва или надрыва с развитием аневризмы или тромбоза. В дальнейшем у больного может развиваться геморрагический МИ.

Современные препараты все чаще показывают ряд дополнительных синергических эффектов. Лерканидипин – не исключение. Сообщается о способности этого препарата снижать активность матриксных металлопротеаз, индуцированной NO-синтазы и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Это свидетельствует о снижении активности воспаления и деструктивных изменений в АБ, а значит, препятствует развитию осложнений [15].

По данным [16], существует положительная связь между активностью полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, выделяющих супероксид-анион, и содержанием в них кальция, со степенью резистентности к инсулину (ИР). В исследовании выявлено, что лерканидипин после 2-месячного применения достоверно снижал скорость апоптоза лейкоцитов и уровень С-реактивного белка (СРБ), а также инсулина в сыворотке крови. Это предполагает серьезный органопротективный эффект препарата, сопутствующий его антигипертензивному действию.

Современное представление о АГТ уже не может замыкаться только на нормализации АД. Давно изучен и учитывается “феномен белого халата”; больным проводится СМАД.

Дальнейший путь развития медицинской помощи — это согласованное лечение и профилактика осложнений АГ, среди которых МИ — одно из самых тяжелых и, к сожалению, частых. Среди препаратов, способных улучшить прогноз при АГ, — АК последних поколений. Эти препараты обладают стабильным профилем действия и низкой частотой ПЭ. Среди

них лерканидипин — препарат, кроме собственно антигипертензивного эффекта, может способствовать стабилизации АБ, улучшению функции эндотелия, уменьшению ИР. Все это делает лерканидипин препаратом выбора для лечения АГ, позволяя рассчитывать на его комплексный профилактический эффект.

Литература

1. Mathers CDC, Mernard KM, Iburg M, et al. Estimated Age Standardized Death Rate, Cerebrovascular Disease (2004). Stroke: Oxford Neurology Library (ed. Hennerici MG, Binder J). OUP 2013; p. 4.
2. Hennerici MG, Binder J (ed.). Stroke: Oxford Neurology Library. OUP 2013; 192 p.
3. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. Neurology 2013; 80 (Suppl 2): 5–12/
4. Floras JS. Blood pressure variability: a novel and important risk factor. Can J Cardiol 2013; 29 (5): 557–63.
5. Sajjad A, Chowdhury R, Felix JF, et al. A systematic evaluation of stroke surveillance studies in low- and middle-income countries. Neurology 2013; 80 (7): 677–84.
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety and Effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. Hypertension 2010; 55: 399–407.
7. Messerli FH. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. Evid Based Med 2008; 13: 18–22.
8. Armario P, Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. J Hypertens 2013; Suppl1: 9–12.
9. Hoyer J. Non-pharmacological and pharmacological treatment of arterial hypertension: current situation. Herz 2012; 37 (7): 728–34.
10. Chen GJ, Yang MS. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. PLoS One 2013; 8 (3): e57854.
11. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. Lancet 2013; 381 (9866): 537–45.
12. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease (8th ed.). Elsevier 2008; 2274 p. – p.1061.
13. Sakurai-Yamashita Y, Harada N, Niwa M. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP. Cell Noll Neurobiol 2011; 31 (4): 561–7.
14. Sansanayudh N, Wongwiwatt S, Veerayuth S. Comparison of changes of body water measured by using bioelectrical impedance analysis between lercanidipine and amlodipine therapy in hypertensive outpatients. J Med Assoc Thai 2010; 93: 84–92.
15. Yeh JL, Hsu JH, Liang JC, et al. Lercanidipine and labedipinedilol-A attenuate lipopolysaccharide\interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis 2013; 226 (2): 364–72.
16. Farah R, Khamisy-Farah R, Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. Int Angiol 2013; 32: 85–93.
17. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. Vasc Health & Risk Manag 2005; 1: 173–82.
18. Rossignol P, Kessler M, Zannad F. Visit-to-visit blood pressure variability and risk for progression of cardiovascular and renal diseases. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22 (1): 59–64.
19. Ostroumova OD. The variability of arterial pressure and risk of stroke in hypertension. Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012; 112 (10): 45–50. Russian (Остроумова О. Д. Вариабельность артериального давления и риск развития инсульта при гипертонической болезни. Ж неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2012; 10: 45–50).
20. Czaja-Mitura I, Bortkiewicz A. Ambulatory blood pressure monitoring and its usefulness in occupational medicine. Med Pr 2012; 63 (6): 701–9.
21. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. Hypertension 2013; 61 (1): 61–9.
22. Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR, et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23 (6): 1251–60.
23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol 2010; 9 (5): 469–80.
24. Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: the Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. Hypertension 2012; 59 (6): 1132–8.
25. Ogura C, Ono K, Miyamoto S, et al. L/T-type and L/N-type calcium-channel blockers attenuate cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertension. Blood Pres 2012; 21 (6): 367–71.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II и нефропротекция: позиции олмесартана

Фомин В. В.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России. Москва, Россия

Обсуждаются результаты экспериментальных и контролируемых клинических исследований, демонстрирующих нефропротективный эффект олмесартана.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, нефропротекция, олмесартан.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 82-85

Поступила 10/07–2013

Принята к публикации 09/08–2013

Angiotensin II receptor antagonists and nephroprotection: place of olmesartan

Fomin V.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The paper presents the results of experimental studies and clinical trials which demonstrate nephroprotective effects of olmesartan.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, nephroprotection, olmesartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 82-85

С начала 2000-х годов блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) стали играть одну из главных ролей среди препаратов, используемых для предупреждения необратимого ухудшения почечной функции у представителей соответствующих групп (гр.) риска, прежде всего, больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и артериальной гипертензией (АГ). Благодаря крупным, контролируемым, клиническим исследованиям стало очевидным, что БРА способны существенно уменьшать протеинурию, замедлять темп снижения фильтрационной функции почек и увеличивать додиализное время при СД-2 с исходными экскрецией альбумина с мочой >900 мг/сут. и/или умеренной гиперкреатинемией – исследования RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [1], IDNT (Irbesartan type 2 Diabetic Nephropathy Trial) [2]), а также уменьшать микроальбуминурию (МАУ), предупреждая ее трансформацию в протеинурию: исследования MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) [3], IRMA II (Irbesartan Microalbuminuria II trial) [4], INNOVATION (INcipientNtto Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy study) [5]). По существу, именно поражение почек при СД-2 и АГ стало одной из основных моделей для демонстрации и получения доказательств наличия у БРА органопротективных свойств.

Объектами названных выше контролируемых клинических исследований были представители “большой четверки” БРА – лозартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан, в последнее десятилетие уверенно лидирующие по частоте назначения в большинстве развитых стран. Появление на рынке олмесартана медоксомила (пролекарство, в организме человека трансформирующееся в активную форму – олмесартан [6]) стало поводом для проведения новой серии клинических исследований, многие из которых были спланированы по схемам, аналогичным ранее проводившимся с использованием других БРА. Объектом прицельной оценки служило, в т. ч. нефропротективное действие олмесарта-

на. Удалось ли олмесартану занять самостоятельную нишу в ряду БРА, использующихся для торможения прогрессирования поражения органов-мишеней (ПОМ) у больных СД-2 и АГ, или этот препарат остался в тени “большой четверки” – лозартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан?

Сегодня доступны результаты ряда экспериментальных работ, в которых изучали способность олмесартана блокировать патогенетические пути развития хронической болезни почек (ХБП) и становления глобального нефросклероза как ее универсального исхода. В этих работах воспроизводились многие хронические прогрессирующие нефропатии, отличительным признаком которых является нарастающая альбуминурия. Удалось показать, что у мышей с ВИЧ-индуцированной нефропатией введение ангиотензина II (АТ II) вызывает заметное нарастание протеинурии, морфологических признаков повреждения подоцитов и выраженности гломерулосклероза. В свою очередь, применение олмесартана у этих животных приводит к существенному уменьшению распространенности гломерулосклероза и снижению протеинурии. В гр. сравнения использование прямого вазодилатора гидралазина также сопровождалось уменьшением мочевого экскреции альбумина, но не оказывало влияния на темп ремоделирования почечной ткани [7]. Установлено также, что олмесартан блокирует специфические молекулярные сигнальные пути, активируемые АТ II, играющие важную роль в развитии и прогрессировании диабетического поражения почек [8]. В эксперименте олмесартан уменьшал также гломерулярную экспрессию десмина – маркера повреждения подоцитов – с одновременным снижением экскреции с мочой альбумина [9]. Данные, указывающие на способность олмесартана тормозить подоцитарную дисфункцию и восстанавливать экспрессию подоцитами белков, свойственных этим клеткам в норме, принципиально важны с точки зрения понимания нефропротективного эффекта олмесартана, прежде всего, его ключевой составляющей – способности уменьшать мочевую экскрецию альбумина. При

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)
e-mail: dean-lech@yandex.ru

[Фомин В. В.* – д. м.н., профессор, декан лечебного факультета, профессор кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета].

сопоставлении влияния олесартана и комбинации из гидралазина, резерпина и гидрохлоротиазида (Гхт) на состояние подоцитов у гипертензивных крыс с СД-2 [10]. У нелеченных особей с 9 нед. жизни наблюдались стойкое повышение артериального давления (АД) и МАУ; к 25 нед. — всегда отмечалась протеинурия и максимальная экспрессия АТ II в структурах почечного клубочка. Применение олесартана позволило заметно уменьшить гломерулярную экспрессию нефрина — маркера подоцитарной дисфункции; у животных, не получавших БРА, этот показатель не претерпел существенных изменений, несмотря на отмеченные при применении комбинации резерпина, Гхт и гидралазина снижение АД и протеинурии.

Таким образом, результаты патогенетически ориентированных, экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что олесартан блокирует реализацию индуцируемых АТ II внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к гломерулосклерозу. Достижимое с помощью олесартана уменьшение альбуминурии — основная составляющая нефропротективного эффекта БРА — во многом реализуется за счет положительного влияния этого препарата на функцию и профиль мембранных белков, экспрессируемых подоцитами — клетками, в конечном итоге ответственными за регуляцию гломерулярной проницаемости. Удалось ли подтвердить установленную в экспериментальных исследованиях способность олесартана тормозить прогрессирование ХБП с клинических позиций?

В качестве основного клинического исследования, в котором был оценен нефропротективный эффект олесартана, как правило, рассматривают исследование ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention study) [11]. Целью этого исследования была оценка способности олесартана увеличивать период, предшествующий появлению МАУ, у больных СД-2. Первичной конечной точкой была продолжительность периода, предшествующего появлению МАУ (показателем, по которой ее определяли, было соотношение альбумин/креатинин мочи), почечные и сердечно-сосудистые исходы рассматривали как вторичные конечные точки. В исследовании ROADMAP были включены 4447 пациентов с СД-2, средняя продолжительность которого составляла 6,1 года; средняя величина гликированного гемоглобина (HbA1c) у них была 7,7%. >97% больных имели еще не менее 2 сердечно-сосудистых факторов риска (ФР), у 67,7% их число достигало 4. Исходная величина АД составила $136 \pm 15 / 81 \pm 10$ мм рт.ст.; к концу 48 мес. наблюдения у 80% пациентов, получавших олесартан, и 71% представителей гр. плацебо АД достигло величин $<130/80$ мм рт.ст. У ~13% больных, включенных в исследование ROADMAP, было выполнено амбулаторное суточное мониторирование (СМ) АД, его результаты, как и данные, полученные при измерении АД врачом, свидетельствуют о том, что в гр., принимавшей олесартан, его величины были ниже, чем у получавших плацебо.

Длительность наблюдения составила, в среднем, 3,2 года. МАУ была зарегистрирована у 8,2% из числа получавших олесартан и у 9,8% представителей гр. плацебо. Продолжительность периода, предшествовавшего дебюту МАУ, составила 576 сут. у принимавших плацебо и 722 сут. у принимавших олесартан; таким образом, использование олесартана позволяло достоверно увеличить этот период на 23% ($p=0,01$) по сравнению с пациентами, не принимавшими БРА. После стандартизации по индексу массы тела

(ИМТ), систолическому АД (САД), сывороточной концентрации холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) стало понятным, что олесартан уменьшает вероятность достижения первичной конечной точки на 25% ($p=0,006$). Этот эффект олесартана сохранил свою силу и после исключения из анализа больных, досрочно выбывших из участия в исследовании. Детерминантами хорошего ответа на лечение олесартаном были САД <135 мм рт.ст., уровень HbA1c $<7,3\%$, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) $<83,79$ мл/мин/1,73 м², а также величина соотношения альбумин/креатинин >4 .

Расчетная СКФ снизилась в обеих гр.: с 85 ± 17 до $80,1 \pm 18,5$ мл/мин/1,73 м² у получавших олесартан и с $84,7 \pm 17,3$ до $83,7 \pm 18,3$ мл/мин/1,73 м² у принимавших плацебо. Различия в динамике расчетной СКФ, отмеченное при сравнении двух гр., было статистически достоверным в пользу тех, кто принимал олесартан. Ни у одного из пациентов, включенных в исследование ROADMAP, не сформировалась терминальная почечная недостаточность, а количество больных, у которых было отмечено удвоение креатининемии, было одинаковым в обеих гр.

4,3% больных, принимавших олесартан, и 4,2% представителей гр. плацебо продемонстрировали развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) или сердечно-сосудистую смерть (ССС). Различия в общей смертности (ОС) в обеих гр. также было статистически недостоверным. Число СССР — причины — острый инфаркт миокарда (ОИМ) или внезапная смерть (ВС) было большим в гр., получавшей олесартан; ~70% случаев СССР были зарегистрированы у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), прежде всего в гр., у которых достигнута величина САД относилась к наименьшему квартилю его значений, а степень снижения САД была наибольшей. Необходимо отметить, что исходной в гр. пациентов, рандомизированных к приему олесартана, регистрировалось большее число случаев синдрома перемежающейся хромоты (СПХ), различие в его частоте с гр., получавшей плацебо, стремилось к статистической достоверности — 0,8% и 0,4%, соответственно ($p=0,07$). Эти данные позволяют, в определенной степени, предполагать, что у пациентов, рандомизированных к приему олесартана, распространенность и тяжесть атеросклеротического процесса были несколько более выраженными. Кроме того, анализ профиля нежелательных явлений (НЯ) показал, что прием олесартана был сопряжен с достоверно большей частотой не только головокружения, но и артериальной гипотензии. Очевидно, что в гр. плацебо заметно чаще удавалось достичь целевой дозы β -адреноблокаторов (β -АБ), в то время как у принимавших олесартан увеличение дозы этих препаратов как и многих других, используемых для лечения стабильной стенокардии, было ограничено развитием или усугублением артериальной гипотензии. Именно поэтому, по-видимому, число СССР у больных ИБС, получавших олесартан, оказалось несколько большим и, таким образом, эти результаты исследования ROADMAP не следует интерпретировать как аргумент в пользу того, что олесартан или иные БРА могут увеличивать СССР у больных СД-2. Более того, факт положительного влияния БРА на сердечно-сосудистый прогноз в целом не вызывает сомнения и, более того, это влияние, как показали крупные, контролируемые, клинические исследования, в частности, исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [12], наиболее заметно именно у больных СД-2.

По результатам исследования ROADMAP FDA США (Food and Drug Administration – Управление по продовольствию и медикаментам) опубликовало несколько информационных писем. Следует подчеркнуть, что ни в одном из них не шла речь об изъятии ольмесартана с рынка лекарственных препаратов, о необходимости его отмены у всех пациентов или о том, что этот препарат обладает особыми токсическими свойствами по сравнению с другими БРА. В письме от 6.11.2010г, ориентированном на пациентов [13], было отмечено, что результаты исследования ROADMAP не являются аргументом в пользу отказа от использования ольмесартана, а у больных СД и АГ этот препарат следует считать приносящим пользу. В последующем, дополнительных данных, прямо или косвенно указывающих на негативное влияние ольмесартана на сердечно-сосудистый прогноз, получено не было. Отмеченное в исследовании ROADMAP увеличение ССС у получавших ольмесартан, очевидно, связано с достоверно большим снижением АД, достигнутом у этих пациентов по сравнению с принимавшими плацебо – при этом необходимо помнить, что многие из них были нормотензивными и при этом имели не вызывающий сомнения распространенный атеросклероз. В свою очередь, исходная тенденция к росту САД в исследовании ROADMAP оказалась одной из ключевых детерминант высокой эффективности ольмесартана с точки зрения предотвращения МАУ. Таким образом, результаты исследования ROADMAP указывают на высокую эффективность ольмесартана в плане предотвращения МАУ у больных СД-2, но этот препарат, как и другие БРА, следует назначать только при наличии АГ. Соотношение риска и пользы от назначения БРА нормотензивным больным СД-2, имеющего очень весомые аргументы “за”, требует дальнейшего специального изучения.

Исследование ROADMAP – по существу, первое, в котором была оценена способность антигипертензивного препарата (АГП) предупреждать возникновение обнаруживаемой рутинными методами исследования альбуминурии у больных СД-2. Ранее уменьшение частоты возникновения МАУ, т. е., по существу, предупреждение ее возникновения при СД-2 удалось продемонстрировать в исследовании BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) [14], в котором была оценена данная составляющая нефропротективного действия комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с недигидропиридиновым антагонистом кальция (нАК). У больных, включенных в исследование BENEDICT, величины АД, в целом были выше, чем у включенных в исследование ROADMAP; по существу, вся популяция исследования BENEDICT страдала АГ. Следует подчеркнуть, что и в исследовании ROADMAP у пациентов, получавших ольмесартан, было зарегистрировано достоверное по сравнению с гр., принимавшей плацебо, снижение АД, в т. ч. САД. Таким образом, его результаты, в определенной степени, согласуются с данными, полученными в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) [15], TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease) [16] и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation) [17] – в этих исследованиях снижение вероятности возникновения альбуминурии также во многом зависело от динамики САД, хотя далеко не у всех больных исходно наблюдалась АГ. Результаты исследования ROADMAP, свидетельствующие в пользу способности ольмесартана предупреждать возникновение МАУ у больных СД-2, у которых величины АД близки

к нормальным, тем более важны с практической точки зрения, что в других подобных клинических исследованиях, в которых применяли другие БРА, например, в исследовании DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) [18], в котором использовали кандесартан, продемонстрировать не удалось.

Очевидно, что данные, полученные в исследовании ROADMAP, будут анализироваться и в дальнейшем, что позволит еще в большей степени приблизиться к пониманию закономерностей формирования почечных и ССО при СД-2. Так, оценили детерминанты МАУ, игравшие роль в исследовании ROADMAP еще до начала лечения ольмесартаном или плацебо [19]. Прямо коррелировали с величиной отношения альбумин/креатинин мочи ночное САД, HbA1c, тошачковая гликемия, ночное ДАД, офисное САД, измеренное сидя и стоя, рСКФ, частота сердечных сокращений (ЧСС), измеренная сидя, уровень Hb, ТГ и мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Наибольшие значения соотношения альбумин/креатинин мочи были отмечены у лиц с максимальными величинами окружности талии (ОТ), имевших метаболический синдром (МС), курильщиков, женщин, получавших препараты инсулина и амлодипин, а также лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в семейном анамнезе (особенно женщины). В пользу ранее обсуждавшихся взаимосвязей между динамикой САД и альбуминурией свидетельствует также отмеченная в исследовании ROADMAP корреляция между пульсовым АД (ПАД) и величиной соотношения альбумин/креатинин [20].

В 2012г были опубликованы результаты анализа эффективности и безопасности ольмесартана у гипертензивных пациентов (АД > 130/80 мм рт. ст.), включенных в исследование ROADMAP [21]; эти пациенты составили 90,4% от общего числа участников. У пациентов, получавших ольмесартан, к концу исследования были констатированы достоверно более низкие величины АД – 126,3/74,7 vs 129,5/76,6 мм рт.ст. у принимавших плацебо ($p < 0,001$), не достигшие, однако, границ потенциально опасной артериальной гипотензии. Ольмесартан увеличивал продолжительность периода, предшествующего возникновению МАУ, на 25% ($p = 0,007$). Была отмечена четкая зависимость риска возникновения МАУ от исходного САД и степени его снижения: пациенты с исходным САД > 136,7 мм рт.ст., продемонстрировавшие его снижение не менее чем на 17,45 мм рт.ст., демонстрировали достоверно меньшую частоту МАУ, чем те, у кого САД снизилось менее чем на 17,45 мм рт.ст. – 8,1% и 11,2%, соответственно ($p < 0,0001$). Эти данные полностью согласуются с общепринятыми представлениями о ключевой роли повышения САД как детерминанты МАУ: более того, в ранее проведенных клинических исследованиях, например, в уже упоминавшемся исследовании ADVANCE [17] способность АГП снижать риск появления МАУ при СД-2 прямо зависела от степени снижения САД. Принципиально важным результатом анализа гипертензивной гр. пациентов, включенных в исследование ROADMAP, следует считать также и то, что частота ССО у больных, принимавших ольмесартан или плацебо, практически не отличалась, составив 4,6% и 4,4%, соответственно. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что ольмесартан может тормозить прогрессирование поражения почек при СД-2 уже на ранних стадиях, по существу, предупреждая МАУ. Данная составляющая нефропротективного действия ольмесартана, пока, по существу, не продемонстрированная у других БРА (в соответствующих клинических исследованиях установлена способность некоторых из них предупреждать трансфор-

мацию МАУ в протеинурию), во многом является производной его способности снижать САД при наличии исходной АГ. У больных СД-2 и АГ применение олмесартана безопасно, поскольку не сопряжено с увеличением частоты ССО.

Доказательства существования нефропротективного эффекта олмесартана продолжают накапливаться. Выполненный [22] ретроспективный анализ данных исследования ESPORT, включавшего 1453 больных АГ, рандомизированных к приему олмесартана или рамиприла, в зависимости от исходной рСКФ показал, что олмесартан достоверно превосходит рамиприл по степени достигаемого снижения САД в гр. пациентов с ХПБ III стадии (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73м²), при более выраженном снижении рСКФ, как и при нормальных ее величинах эффективность обоих препаратов была одинаковой. Безопасность олмесартана и рамиприла при выраженном снижении рСКФ была очень высокой; дальнейшего ухудшения фильтрационной функции почек и гиперкалиемии зарегистрировано не было. Следовательно, можно сделать вывод о том, что олмесартан может быть применен у больных АГ, исходно имеющих стойкое ухудшение фильтрационной функции почек. Аргументы в пользу высокой почечной безопасности олмесартана были также получены и в другом исследовании, в котором его сопоставляли с кандесартаном, в отличие от которого

олмесартан продемонстрировал также и способность уменьшать сывороточную концентрацию ТГ [23]. С точки зрения дальнейшего совершенствования подходов к оценке нефропротективного действия БРА существенный интерес представляет продемонстрированное [24] снижение сывороточной концентрации цистатина С — более чувствительного, чем креатининемия, маркера фильтрационной функции почек, отмеченное у больных АГ при использовании олмесартана в режиме монотерапии или в комбинации с Гхт.

В настоящее время можно утверждать, что олмесартан занимает самостоятельные позиции среди БРА именно с точки зрения способности предупреждать прогрессирующие почечного поражения. Олмесартан — пока единственный среди БРА, продемонстрировавший способность увеличивать продолжительность периода, предшествующего возникновению МАУ у пациентов, страдающих СД-2. Очевидно, что как и другие БРА, назначать его с этой целью следует, прежде всего, пациентам с АГ; именно у них достигаемое с помощью олмесартана снижение САД будет сопровождаться снижением риска стойкого увеличения экскреции альбумина с мочой. У нормотензивных пациентов с СД-2 безопасностью применения олмесартана, как и других БРА, в дозах, приводящих к реальному снижению АД, требует дальнейшего уточнения.

Литература

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
- Viberti G, Wheelton NM, MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106 (6): 672–6.
- Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
- Makino H, Haneda M, Babazono T et al.; INNOVATION Study Group. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1577–8.
- Chilman-Blair K, Rabasseda X. Olmesartan, an AT1-selective antihypertensive agent. *Drugs of Today* 2003; 39 (19): 745–61.
- Ideura H, Hiromura K, Hiramatsu N, et al. Angiotensin II provokes podocyte injury in murine model of HIV-associated nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (4): F1214–21.
- Mima A, Matsubara T, Arai H, et al. Angiotensin II-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy. *Lab Invest* 2006; 86 (9): 927–39.
- Ihara G, Kiyomoto H, Kobori H, et al. Regression of superficial glomerular podocyte injury in type 2 diabetic rats with overt albuminuria: effect of angiotensin II blockade. *J Hypertens* 2010; 28 (11): 2289–98.
- Sofue T, Kiyomoto H, Kobori H, et al. Early treatment with olmesartan prevents juxtamedullary glomerular podocyte injury and the onset of microalbuminuria in type 2 diabetic rats. *Am J Hypertens* 2012; 25 (5): 604–11.
- Haller H, Ito S, Izzo JL, et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17.
- Lindholm L, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
- FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Benicar and cardiovascular events. <http://www.fda.gov>.
- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–51.
- Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 641–7.
- Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 1–10.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
- Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11–20.
- Ritz E, Viberti GC, Ruilope LM, et al. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia* 2010; 53 (1): 49–57.
- Januszewicz A, Ritz E, Viberti G, et al. Office and ambulatory pulse pressure association with clinical characteristics and cardiovascular risk factors in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes (ROADMAP study). *J Hum Hypertens* 2011; 25 (11): 679–85.
- Menne J, Izzo JL Jr, Ito S, et al.; ROADMAP investigators. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (4): 811–8.
- Malacco E, Omboni S, Mallion JM, Volpe M; ESPORT Study Group. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate hypertension grouped according to renal function status: a retrospective analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012; 19 (4): 213–22.
- Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, et al. Comparative effect of olmesartan and candesartan on lipid metabolism and renal function in patients with hypertension: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 74.
- Koc Y, Mazi E, Sakaci T, et al. Effect of olmesartan on serum cystatin C levels in the patients with essential hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (12): 1389–94.

Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения

Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.

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

Старение – процесс закономерный и неизбежный, ухудшающий качество жизни и сокращающий ее продолжительность. Сердце с возрастом также претерпевает ряд изменений, которые снижают его компенсаторные возможности и способствуют развитию болезни. Такие изменения структуры и функции сердца, наблюдаемые в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), принято относить к возрастным. Однако, учитывая высокую распространенность ССЗ у пожилых людей, определить истинное старение сердца

трудно. В данном обзоре выделен ряд субклинических состояний, которые часто наблюдаются у пожилых людей.

Ключевые слова: старение, возрастные изменения, ремоделирование миокарда, сократительная функция сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 86-90
Поступила 21/06–2013

Принята к публикации 02/07–2013

Heart and age (Part II): clinical manifestations of ageing

Akasheva D.U., Plokhova E.V., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Ageing is an inevitable process which affects quality of life and reduces life expectancy. Age-related cardiac changes reduce compensatory reserves of the heart and accelerate the disease development. Such changes in cardiac structure and function, observed in the absence of cardiovascular disease (CVD), are considered age-related. However, taking into account the high prevalence of CVD in the elderly, it is problematic to define the

genuine cardiac ageing. This review discusses a range of subclinical cardiac conditions which are common in older people.

Key words: ageing, age-related changes, myocardial remodelling, cardiac contractility.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 86-90

Изменения в структуре и функции сердца у пожилых людей, наблюдаемые в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), считают следствием влияния возраста. В литературе возрастные изменения сердечно-сосудистой системы (ССС) рассматриваются как субклинические состояния, которые могут отражать процесс старения. Пожилые люди с такими изменениями обычно имеют более высокий риск развития ССЗ [1]. Учитывая высокую распространенность ССЗ среди лиц старшего возраста, отличить состояние болезни от проявлений здорового старения сердца зачастую сложно. Клинические проявления ССЗ, их тяжесть и прогноз у пожилых людей будут несколько иными в результате взаимодействия патофизиологических механизмов этих заболеваний и возрастных изменений сердца. Понимание возраст-ассоциированных изменений в сердце важно для улучшения мер профилактики ССЗ на доклинической стадии их развития [2].

Возрастное ремоделирование миокарда

Первоначально результаты исследований по проблеме старения Framingham Study и Балтиморского про-

дольного показали, что с возрастом масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с поправкой на площадь поверхности тела, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), увеличивается [3]. Однако позже стало ясно, что такая связь была доказана лишь в общей популяции, а в подгруппе лиц без ССЗ увеличения ММЛЖ с возрастом не наблюдалось. В ряде исследований было даже выявлено некоторое снижение ММЛЖ у пожилых людей. По результатам аутопсии вес ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) уменьшались в год на 0,7 г и 0,21 г, соответственно [4]. Позже эти данные были подтверждены при эхокардиографии (ЭхоКГ), а также при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5, 6].

У здоровых лиц с возрастом, прежде всего, наблюдается увеличение толщины стенок (ТС) ЛЖ без изменения ММЛЖ. Такое ремоделирование принято называть концентрическим. При этом параллельно происходит повышение жесткости сосудистого русла, что способствует росту постнагрузки на миокард и формированию гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) с увеличением ММЛЖ. Таким образом, нередко описываемое повышение ММЛЖ у пожилых лиц, вероятнее всего, обусловле-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: 8 (903) 526–44–81

e-mail: dariga-akasheva@yandex.ru;

ekaterina.naydenko@gmail.com

[Акашева Д. У.* – с. н.с. сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Плохова Е. В. – аспирант отдела, Стражеско И. Д. – к. м.н., в. н.с. отдела, Дудинская Е. Н. – к. м.н., н. с. отдела, Ткачева О. Н. – д. м.н., проф., руководитель отдела].

но экстракардиальным влиянием, а не собственно старением сердца [7].

В процессе возрастного ремоделирования происходит асимметричное увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП). При этом толщина свободной стенки ЛЖ изменяется в меньшей степени. У пожилых людей также наблюдается уменьшение длины ЛЖ. В результате такой перестройки с возрастом сердце, как правило, меняет свою форму от эллиптической до сферической. Сдвиг аорты вправо у пожилых людей также способствует этому явлению [8]. Считают, что возрастное ремоделирование претерпевает и левое предсердие (ЛП): происходит дилатация полости и гипертрофия стенок, в большей степени, вследствие диастолической дисфункции ЛЖ [9].

Нарушение сократительной функции миокарда

Систолическая функция

Известно, что глобальная систолическая функция миокарда ЛЖ у здоровых пожилых людей не меняется [10]. У них отсутствуют существенные изменения сердечного выброса (СВ) и ударного объема (УО), а также фракции выброса (ФВ) в покое [11].

Однако в большинстве случаев ассоциированные с возрастом функциональные изменения в сердце проявляются при выполнении физической нагрузки (ФН). Исследования показали, что на пике ФН у пожилых людей отмечается снижение ФВ и СВ. Уменьшение СВ при ФН с возрастом составляет ~ 1,2 л/мин на десятилетие. Эти изменения обусловлены нарушением диастолической функции ЛЖ с повышением давления наполнения ЛЖ, снижением эффективности механизма Франка-Старлинга, хронотропной и инотропной стимуляции β -адренорецепторов сердца, а также повышением жесткости сосудов у пожилых людей [12].

У всех людей, независимо от возраста, в ответ на ФН происходит повышение УО сердца. У молодых людей – за счет значимого прироста ФВ (+11%) без дилатации ЛЖ. В то время как у лиц пожилого возраста УО увеличивается за счет расширения камер сердца и повышения конечно-диастолического объема (КДО) без изменения ФВ (+3%) [13].

Под нарушением систолической функции миокарда, как правило, подразумевают ее снижение. Поэтому считается, что систолическая функция у пожилых людей не страдает. Тем не менее, согласно новым литературным данным, с возрастом в фазу систолы происходит нарушение биомеханики сокращения: изменения “скручивания-раскручивания”, продольная и радиальная деформации миокарда ЛЖ [14]. Метод, позволяющий оценивать такие изменения, получил название спекл-трекинга ЭхоКГ [15]. Возможно, эти субклинические изменения систолической функции ЛЖ появляются задолго до развития диастолической дисфункции [16].

Диастолическая функция

Известно, что с возрастом, в первую очередь, нарушается диастолическая функция миокарда ЛЖ. К 70 годам при ЭхоКГ исследовании трансмитрального кровотока отмечается снижение раннего пассивного диастолического наполнения (волна Е) на 50% и увеличение позднего активного диастолического потока (волна А) на 40%. Такие изменения были выявлены у >85%

лиц >70 лет, без ССЗ. Точный механизм развития диастолической дисфункции у пожилых людей пока не ясен [17].

Одним из объяснений возрастных нарушений диастолы может служить уменьшение податливости миокарда ЛЖ. Появление с возрастом в сердце интерстициального фиброза с повышением жесткости миокарда приводит к снижению растяжимости камеры ЛЖ во время его заполнения и появлению диастолической дисфункции [18]. Доказательством тому может служить увеличение с возрастом специфических матриксных металлопротеиназ – биомаркеров фиброза и снижение их ингибиторов, что ассоциировано с развитием возрастного ремоделирования сердца и диастолической дисфункции миокарда [19].

Диастолическая функция также зависит от активного расслабления миокарда. Это энергетически зависимый процесс, связанный с активным поступлением ионов кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум (СПР) кардиомиоцита (КМЦ). Перемещение ионов кальция осуществляется с участием специфического кальциевого насоса – Ca^{2+} -АТФ-азы СПР – каналов SERCA (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} – АТФ). Было показано, что старение сердца сопровождается снижением активности и количества насосов SERCA, накоплением ионов кальция в цитозоле и замедлением процессов расслабления миокарда [20]. Такие нарушения ведут к увеличению продолжительности сердечного цикла, времени изоволюмического расслабления (ВИВР) и замедлению наполнения ЛЖ кровью. Исследования показали, что уровень SERCA является самым сильным предиктором диастолической дисфункции [21].

Для поддержания адекватного наполнения ЛЖ у пожилых людей наблюдается увеличение сократительной активности ЛП (волны А), что ведет к повышению внутрипредсердного давления, дилатации ЛП и гипертрофии его стенок. Диастолическая дисфункция часто протекает бессимптомно, что затрудняет ее диагностику на ранних стадиях. Единственным проявлением может стать снижение толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) [22].

Нарушение диастолы, как правило, предшествует развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и связано с увеличением риска общей смертности (ОС) у пожилых людей [23]. ХСН преимущественно считают болезнью старения. По данным Framingham Study распространенность ХСН среди населения <50 лет составила <1%, в то время как у лиц >80 лет она достигала 10% [24, 25].

ХСН у пожилых людей протекает с нарушением диастолической функции ЛЖ при сохранной систолической. До 65 лет диастолическая ХСН наблюдалась лишь в 10% случаев, но в >50% случаев в возрасте >65 лет. Развитию диастолической ХСН у пожилых людей способствует высокая распространенность ССЗ. Тем не менее, ~ 45% пожилых пациентов имеют диастолическую ХСН без очевидных причин для ее развития. Предполагают, что в таких случаях развитие ХСН обусловлено возрастными изменениями структуры и функции миокарда ЛЖ. Хотя старение сердца само по себе не всегда приводит к развитию ХСН, но нельзя исключить, что возрастные изменения предрасполагают или снижают порог для проявления ХСН [26].

Восприимчивость, возраст начала и тяжесть течения ХСН значительно отличаются среди пожилых людей. Факторы риска (ФР) ХСН не способны полностью объяснить такую изменчивость. Причиной может стать наличие внутривидовой вариабельности биологического старения, а именно степени укорочения теломер, повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), накопления конечных продуктов гликирования или окислительного стресса [27].

Было выявлено, что длина теломер короче у пожилых лиц, особенно при наличии ХСН, и зависит от степени ее тяжести [28]. При сравнении данных биопсии миокарда у пожилых людей с дилатацией и гипертрофией миокарда на фоне ССЗ и здоровых лиц того же возраста без выраженных структурных изменений миокарда ЛЖ обнаружено, что КМЦ у последних имели более короткие теломеры и более высокий уровень маркеров клеточного старения — p16^{INK4}. Это позволило сделать вывод, что короткие теломеры, связанные с процессами клеточного старения, могут быть признаком развития ХСН, обусловленной не ССЗ, а возрастом [29].

Клапанные нарушения

Возрастные изменения клапанов сердца включают в себя миксоматозную дегенерацию стенок, отложение в них коллагена, а также кальциноз створок и фиброзного кольца. Это приводит к развитию склероза и нарушению их работы. Наиболее частым и клинически значимым в пожилом возрасте является поражение аортального клапана (АК). Склероз АК встречается у 30–80% пожилых людей [30].

Склероз АК не создает препятствий на пути току крови и не имеет клинических проявлений. Однако дальнейшее утолщение и кальцификация створок с возрастом может постепенно привести к аортальному стенозу и обструкции клапана [31].

Пожилые пациенты со склерозом АК имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности [32]. Одно из возможных объяснений этой взаимосвязи может заключаться в сходстве патогенеза склероза/кальциноза АК с атеросклерозом. Кальциноз АК имеет те же ФР, что и ишемическая болезнь сердца (ИБС): возраст, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), метаболический синдром (МС) и курение, а также сходные с атеросклерозом морфологические особенности: инфильтрация макрофагами и лимфоцитами, отложение липопротеинов, очаги кальцификации [33,34].

Однако вопрос о том, является ли развитие кальциноза АК у пожилых пациентов проявлением атеросклеротического процесса, остается спорным. Выраженный кальциноз АК не всегда сопровождается атеросклерозом коронарных артерий (КА), а попытки индуцировать развитие кальциноза АК через ГХС на животных моделях оказались неудачными [35]. В то же время гипополипидемическая терапия не замедляла прогрессирование кальциноза АК [36].

Недавнее исследование показало, что кальциноз АК не был значимо связан ни с повышением уровня ХС, ни с АГ и др. традиционными ФР ИБС. При этом была выявлена резистентность тромбоцитов к оксиду азота (NO) — ингибитору агрегации тромбоцитов, что, вероятно, привело к повышению риска тромбозов у этих пациентов и, соответственно, к сердечно-сосудистой смертности [37].

При средней частоте сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд./мин АК к 70 годам открывается и закрывается, не переставая, >25 млн раз. Не удивительно, что кальциноз АК длительное время считался неспецифическим, дегенеративным процессом, возникающим в результате “возрастного изнашивания” створок АК с пассивным отложением на них кальция. Эта гипотеза за последнее десятилетие претерпела существенные изменения. Установлено, что кальциноз АК — это не пассивное накопление кристаллов кальция, а активный процесс с участием регуляторов кальциевого гомеостаза. Результат этого явления — реконструкция матрицы хряща клапана и накопление в ней остеобластов, что во многом напоминает процесс образования кости. При этом окислительный стресс с образованием аденозинфосфатной кислоты (АФК) играет центральную роль в этом процессе [38].

В ряде исследований дегенеративный стеноз АК был ассоциирован с уменьшением длины теломер, что может указывать на его связь со снижением регенеративного потенциала при старении. Стареющие клетки могут приводить к склерозированию АК за счет нарушения целостности эндотелия и изменения его функций [39].

Среди пожилых людей имеет высокую распространенность недостаточность АК (13–16%). Она, как и стеноз, может быть обусловлена кальцинозом створок и клапанного кольца [40].

Митральный клапан (МК) также подвержен старению. Склероз, кальциноз створок МК и фиброзного кольца являются дегенеративными процессами, связанными с возрастом. Кальциноз МК способен приводить к развитию митрального стеноза и/или недостаточности. Часто сочетается с кальцинозом АК, в связи с чем может иметь нетипичную клиническую картину. Пациенты с кальцинированным МК имеют повышенный риск возникновения мерцательной аритмии (МА), ХСН, сердечно-сосудистых событий (ССС) и смерти. Митральная регургитация — распространенное явление, обусловленное старением сердца. Миксоматозная дегенерация створок МК является основной причиной ее развития. Одышка и усталость могут быть единственными проявлениями митральной недостаточности. Хроническая недостаточность МК — это одно из наиболее распространенных показаний к операции на клапане в старших возрастных группах [41].

Нарушения ритма и проводимости сердца

Процессы старения затрагивают проводящую систему сердца. С возрастом наблюдается увеличение распространенности нарушений ритма и проводимости сердца. В большинстве случаев они являются следствием ССЗ [42], но нередко наблюдаются у пожилых людей и в отсутствие ССЗ. Развитию аритмий способствуют возрастные дегенеративные изменения в проводящих путях сердца. Проявления могут варьировать от субклинических признаков возрастных изменений до клинически выраженных нарушений ритма и проводимости [43].

Старение сердца сопровождается потерей пейсмейкерных клеток в синусовом (СУ) (к 70 годам их остается <10% клеток) и атриовентрикулярном (АВ) узлах, а также отложением в них кальция, коллагеновых волокон и жировой ткани. В связи с этим с возрастом наблюдается снижение максимальной ЧСС при ФН [44]. Максимальная ЧСС при ФН начинает уменьшаться уже с 10-летнего

возраста на 1 уд./мин каждый год, независимо от ССЗ и уровня физической подготовки [45].

Старение сердца часто сопровождается дисфункцией СУ, нарушением проводимости по АВ-узлу, системе Писа-Пуркине. Дисфункция СУ может проявляться синусовой брадикардией, паузами, эпизодами тахи-брадикардии. Пожилые люди, как правило, склонны к развитию симптомной брадиаритмии, требующей имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [46]. Так, средний возраст пациентов, которым проводилась имплантация ЭКС, составлял 74 года [47].

В ряде опытов было показано, что при старении наблюдается замедление проведения импульсов через АВ-узел [48] и удлинение интервала PR от 159 мс в возрасте 20–35 лет, до 172 мс в ≥ 60 лет [49]. У 8% пожилых людей была найдена АВ-блокада I степени. Значительную роль в возникновении нарушений проводимости при старении сердца могут иметь процессы апоптоза клеток АВ-узла [50].

При старении наблюдается снижение вегетативной регуляции сердца с относительным преобладанием симпатического тонуса над парасимпатическим, а также уменьшение чувствительности СУ к влияниям вегетативной нервной системы (ВНС). Такие изменения способствует снижению вариабельности сердечного ритма (ВСР) с возрастом, что является независимым ФР смерти у пожилых людей [51].

У лиц пожилого возраста при смене положения тела из горизонтального в вертикальное ЧСС увеличивается в меньших пределах, чем у молодых. Также с возрастом уменьшается дыхательная аритмия. Все это отражает снижение парасимпатических влияний на ритм сердца при старении [52].

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением ритма у пожилых людей. Распро-

страненность ФП увеличивается от 0,7% в возрастной группе 50–59 лет до 17,8% у лиц >85 лет [53]. Хотя ФП может развиваться у пациентов без очевидного органического поражения сердца, она все же предполагает наличие изменений электрических свойств КМЦ и перестройку внеклеточного матрикса. Большую роль в появлении ФП играет ремоделирование ЛП при старении [54]. Было показано, что наличие диастолической дисфункции у пожилых пациентов ассоциировано с высоким риском развития ФП. С возрастом рост давления в ЛП и увеличение его объема способствуют возникновению электрической неоднородности миокарда, укорочению эффективного рефрактерного периода, что создает условия для развития фибрилляции [55]. Так, увеличение размера ЛП на каждые 5 мм повышало риск возникновения ФП на 48% [56, 57].

Заключение

Старение сердца – понятие неоднозначное и спорное. Трудно выделить “чистое” старение сердца, учитывая высокую распространенность ССЗ среди пожилых людей. Все описанные выше клинические признаки возрастных изменений сердца могут быть также и проявлениями его болезней. Возможно, сердце, как механизм, в отсутствие заболеваний могло бы работать если не вечно, то многие годы. Тем не менее, изменения в сердце, которые происходят со временем при отсутствии ССЗ, имеют отношение к его старению.

Поскольку старение сердца может служить субстратом для развития болезней, изучение его основных признаков и разработка методов ранней диагностики, возможно, позволят проводить первичную профилактику ССЗ более эффективно, воздействуя на такой не модифицируемый ФР как возраст.

Литература

1. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139–46.
2. Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev* 2002; 7 (1): 29–49.
3. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1066–8.
4. Olivetti G, Melissari M, Capasso J, et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991; 68: 1560–8.
5. Khouri MG, Maurer MS, El-Khoury Rumbarger L. Assessment of age-related changes in left ventricular structure and function by freehand three-dimensional echocardiography. *Am J Geriatr Cardiol* 2005; 14 (3): 118–25.
6. Nikitin NP, Loh PH, de Silva R, et al. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2006; 108 (1): 76–83.
7. Ganau A, Saba PS, Roman MJ, et al. Ageing induces left ventricular concentric remodeling in normotensive subjects. *J Hypertens* 1995; 13: 1818–22.
8. Hees PS, Fleg JL, Lakatta EG, et al. Left ventricular remodeling with age in normal men versus women: novel insights using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2002; 90 (11): 1231–6.
9. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107: 490–7.
10. Younis LT, Melin JA, Robert AR, et al. Influence of age and sex on left ventricular volumes and ejection fraction during upright exercise in normal subjects. *Eur Heart J* 1990; 11: 916–24.
11. Ruan Q, Nagueh SF. Effect of age on left ventricular systolic function in humans: a study of systolic isovolumic acceleration rate. *Exp Physiol* 2005; 90 (4): 527–34.
12. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (4): 427–34.
13. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, et al. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* 1994; 89: 1648–55.
14. Takeuchi M, Nakai H, Kokumai M, et al. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1077–84.
15. Helle-Valle T, Crosby J. New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation: Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 3149–56.
16. van Dalen BM, Soliman OI, Vletter WB, et al. Insights into left ventricular function from the time course of regional and global rotation by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2009; 26: 371–7.
17. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population; the Tromso study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1376–86.
18. Burlew BS. Diastolic dysfunction in the elderly – the interstitial issue. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13: 29–38.
19. Lindsey ML, Goshorn DK, Squires CE, et al. Age-dependent changes in myocardial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase pro les and broblast function. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 410–9.
20. Dai DF, Santana LF, Vermulst M, et al. Overexpression of catalase targeted to mitochondria attenuates murine cardiac aging. *Circulation* 2009; 119: 2789–97.

21. Little WC, Warner JG, Rankin KM, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol* 1998; 21: 5–9.
22. Deswal A. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: mechanisms and epidemiology. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7 (3): 178–83.
23. Spiecker M. Heart failure in elderly patients. *Exp Gerontol* 2006; 41 (5): 549–51.
24. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951–7.
25. Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M88–96.
26. Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002; 7 (1): 17–27.
27. Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, et al. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev* 2010; 15 (5): 479–86.
28. van der Harst P, de Boer RA, Samani NJ, et al. Telomere length and outcome in heart failure. *Ann Med* 2010; 42: 36–44.
29. Chimenti C, Kajstura J, Torella D, et al. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res* 2003; 93: 604–13.
30. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1313–4.
31. Freeman RV and Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316–26.
32. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142–7.
33. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* 2006; 3689: 1005–11.
34. Rajamannan NM, Bonow RO, Rahimtoola SH. Calcific aortic stenosis: An update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 45: 254–62.
35. Drolet MC, Arsenault M, Couet J. Experimental valve stenosis in rabbits. *JACC* 2003; 41: 1211–7.
36. Rosseb A, Pedersen T, Bomanetal K. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–56.
37. Ngo DT, Sverdlov AL, Willoughby SR, et al. Determinants of occurrence of aortic sclerosis in an aging population. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (8): 919–27.
38. Owens DS, Otto CM. Is it time for a new paradigm in calcific aortic valve disease? *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (8): 928–30.
39. Kurz DJ, Kloeckener-Gruissem B, Akhmedov A, et al. Degenerative aortic valve stenosis, but not coronary disease, is associated with shorter telomere length in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: e114–7.
40. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1313–4.
41. Dao-Fu Dai, Tony Chen, Simon C. Johnson, et al. Cardiac Aging: From Molecular Mechanisms to Significance in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling* 2012; 16 (12): 1492–526.
42. Guize L, Piot O, Lavergne T, et al. Cardiac arrhythmias in the elderly. *Bull Acad Natl Med* 2006; 190 (4–5): 827–41.
43. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, et al. Cardiac arrhythmias on 24-hr ambulatory electrocardiography in older women and men: The Cardiovascular Health Study. *JACC* 1994; 23: 916–25.
44. Yanni J, Tellez JO, Sutayagin PV, et al. Structural remodelling of the sinoatrial node in obese old rats. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48 (4): 653–62.
45. Pollock ML, Mengelkoch LJ, Graves JE, et al. Twenty-year follow-up of aerobic power and body composition of older track athletes. *J Appl Physiol* 1997; 82 (5): 1508–16.
46. Kusumoto FM, Phillips R, Goldschlager N. Pacing therapy in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 305–16.
47. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, et al. The Mode Selection Trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J* 2000; 140: 541–51.
48. Craft N, Schwartz JB. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. *Am J Physiol* 1995; 268: H1441–52.
49. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, et al. Atrioventricular conduction in the hypertensive patient: influence of aging, pulse pressure, and arterial stiffness. *Rejuvenation Res* 2011; 14 (4): 405–10.
50. Ikolaoas Fragakis, George Katsaris. Arrhythmias in the Elderly. *Modern Management. Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 84–92.
51. Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, et al. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35 (5): 622–38.
52. Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. *Circulation* 2003; 107: 346–54.
53. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
54. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769–77.
55. Jais P, Peng JT, Shah DC, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 623–5.
56. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90 (12): 1284–9.
57. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *JACC* 2000; 35: 405–13.

Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов

Бойцов С. А., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Кругликова А. С., Ткачева О. Н.

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

Обсуждаются механизмы возникновения инсулинорезистентности (ИР), ее роль в развитии основных возраст-ассоциированных изменений сосудов, трансформации старения сосудов в болезнь, вклад ИР в продолжительность жизни.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, жировая ткань, окислительный стресс, хроническое воспаление, сосудистое старение, длина теломер, активность теломеразы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 91-97

Поступила 22/04–2013

Принята к печати 29/04–2013

Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes

Boyotsov S. A., Strazhesko I. D., Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Kruglikova A. S., Tkacheva O. N.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The authors discuss the mechanisms of insulin resistance (IR) development; the IR role in the development and progression of the major age-related vascular changes; IR and the transformation of vascular ageing into disease; and IR impact on life expectancy.

Key words: insulin resistance, adipose tissue, oxidative stress, chronic inflammation, vascular ageing, telomere length, telomerase activity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 91-97

Эпидемия ожирения

Современная демографическая ситуация в мире, в т. ч. в России, характеризуется стремительным ростом популяции пожилых людей. Предполагается, что к концу нынешнего века 1/3 населения будет >60 лет [1]). Значительное увеличение продолжительности жизни людей наблюдается с середины 19 века. Это связано, в первую очередь, с улучшением обеспечения продуктами питания, профилактики и лечения болезней [2]. Если до середины 19 века увеличение продолжительности жизни в основном было связано со снижением смертности в молодом возрасте, то в последнее время наблюдается снижение смертности среди пожилых [3]. К сожалению, увеличение продолжительности жизни не означает увеличение продолжительности активного долголетия. Даже в самых благополучных странах мира увеличение продолжительности жизни сопряжено с ростом заболеваемости и инвалидности. Одной из главных проблем современного мира, помимо старения населения, можно считать увеличение количества людей с избыточной массой тела (ИзМТ), ожирением (Ож) и связанными с ними заболеваниями [4]. В настоящее время ИзМТ и Ож страдает ~ 30% жителей планеты (n=1,7 млрд.). И хотя причины эпидемии Ож еще не до конца понятны, последствия уже стали очевидными. Ож вызывает целый ряд заболеваний и синдро-

мов, в т. ч. сердечно-сосудистые (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД-2), злокачественные новообразования (ЗН), обструктивное апноэ сна, недержание мочи [5]. Эти состояния приводят не только к ухудшению качества жизни (КЖ), но и ложатся тяжелым грузом на систему здравоохранения.

Связь Ож с повышенным риском развития СД-2 и ССЗ опосредована в значительной степени развитием инсулинорезистентности (ИР) [6] и метаболического синдрома (МС) [7]. В целом риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) при МС увеличивается в 2 раза, при СД-2 в 5 раз [8]. МС приводит к значительному росту общей (ОС) и сердечно-сосудистой смертности даже у пациентов без СД-2 [9].

Согласно классическому определению Reaven GM, 1988 [10] компонентами МС считают абдоминальное Ож (АО), ИР, гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемию (ДЛП) и артериальную гипертензию (АГ).

Протромботическое и провоспалительное состояния, жировой гепатоз и обструктивное апноэ сна считаются симптомами МС [8]. О наличии МС можно говорить, если имеются ≥ 3 критерия: АО, гипертриглицеридемия (ГТГ), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), АГ или прием антигипертензивных препаратов, гипергликемия натощак или при-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +7 (985) 210-73-27

e-mail: istrzhesko@gmail.com

[Бойцов С. А. – д. м.н., профессор, директор, Стражеско И. Д.* – в. н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Акашева Д. У. – с. н.с. отдела, Дудинская Е. Н. – с. н.с. отдела, Кругликова А. С. – н. с. отдела, Ткачева О. Н. – руководитель отдела].

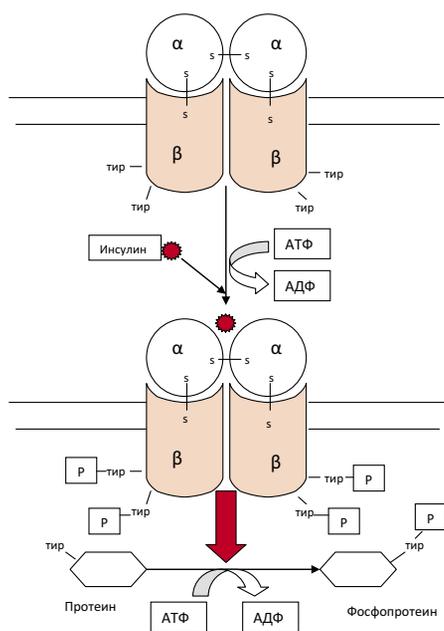


Рис. 1 Активация рецептора инсулина – тирозинкиназы.

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат.

ем сахароснижающих препаратов. При этом ключевую роль в патогенезе МС принадлежит ИР.

Патофизиология ИР

Инсулинорезистентность – снижение реакции инсулин-чувствительных тканей: жировой ткани, печеночной и поперечно-полосатых мышц, на инсулин при его достаточной концентрации.

Инсулин – гормон пептидной природы, образуется в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основная задача инсулина – обеспечить запасы калорий. Основное действие инсулина заключается в захвате клетками глюкозы и поддержании в крови оптимальной концентрации жирных кислот (ЖК), выведении их избытка из кровотока. Инсулин увеличивает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Инсулин подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген (останавливает гликогенолиз), и ингибирует синтез глюкозы из жиров и белков (глюконеогенез). Помимо метаболических эффектов инсулин обладает митогенной функцией, стимулирует рост и пролиферацию клеток.

ИР соответственно приводит к уменьшению синтеза триглицеридов (ТГ) в печени и усилению липолиза, что сопровождается выбросом в кровоток свободных ЖК (СЖК) и эктопическому накоплению жира в печени, мышцах, поджелудочной железе. Это в свою очередь нарушает захват глюкозы в мышцах и печени, увеличивает продукцию глюкозы в печени, что приводит к гипергликемии (ГГ). ГГ стимулирует выработку инсулина. Развивается ГИ. ГИ наряду с гипергликемией и гиперлипидемией (ГЛП) вызывает целую серию метаболических нарушений, приводящих, в конечном счете, к развитию МС и СД-2.

Прежде чем перейти к рассмотрению основных гипотез развития ИР, обратим внимание на строение и принципы функционирования рецептора инсулина.

Инсулин сам по себе в изолированном виде внутрь клеток проникать не может. Он воздействует на инсулиновые рецепторы клеток. Инсулиновые рецепторы имеются на мембранах клеток инсулинозависимых тканей. Их концентрация достигает 20 тыс. на клетку. Инсулиновый рецептор – это крупный белок, который состоит из двух α - и двух β -субъединиц. По механизму действия рецептор инсулина является тирозиновой протеинкиназой, фосфорилирующей белки по ОН-группам тирозина (рисунок 1).

В отсутствие гормона инсулиновые рецепторы не проявляют тирозинкиназной активности. Присоединение инсулина к центру связывания на α -субъединицах активирует β -субъединицу, после чего она способна фосфорилировать другие внутриклеточные белки. Ключевой белок, фосфорилируемый тирозиновой протеинкиназой – субстрат инсулинового рецептора-1 (СИР-1). Его активация и дезактивация обусловлены тем, фосфорилирование каких остатков происходит – тирозина или серина. Инсулин фосфорилирует тирозин в СИР-1 и тем самым активирует ферменты и белки, участвующие в регуляции клеточных процессов. В отличие от этого фосфорилирование серина в СИР-1 под действием сериновых киназ (наблюдается при воспалении) дезактивирует и тем самым блокирует сигнальный путь инсулина [11].

В клетке можно выделить два основных сигнальных пути инсулина (рисунок 2).

Путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI 3 K-AKT) в наибольшей степени ответственен за метаболическое действие инсулина (захват глюкозы и подавление глюконеогенеза). Также он участвует в регуляции работы генов, связанных с долголетием (более подробно об этом будет сказано ниже). Путь митоген-активирующих протеинкиназ (МАРК) регулирует экспрессию генов, контролирующую рост и дифференциацию клетки. Существенным отличием между этими путями является их чувствительность к трансформационным изменениям СИР-1 и возникающей в результате этого ИР. Если первый из них блокируется в условиях ИР, то второй не зависит от чувствительности рецептора к инсулину и продолжает функционировать в условиях ИР, стимулируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) и вызывая протромботическое состояние. Компенсаторная ГИ, сопровождающая ИР, сдвигает равновесие сигнальных путей в сторону митогенного действия, что способствует ускоренному развитию атеросклероза.

Единогласного мнения о первопрочине развития ИР и МС до настоящего времени не существует. Известны несколько теорий, каждая из которых описывает отдельные звенья процесса, и лишь в совокупности они представляют более или менее целостную картину. Среди теорий развития ИР выделяют “портальную”, “эндокринную” и теорию “эктопического накопления жира”.

“Портальная” теория

“Портальная” теория связывает ИР с АО и повышением уровня СЖК в крови [12]. Применение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили изучить топографию жировой ткани в области живота и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную [13]. Удалось подтвердить и взаи-

мосвязь между висцеральной жировой тканью (ВЖТ), ИР и нарушениями метаболизма [14]. Исследования показали, что именно значительное увеличение массы ВЖТ, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями. ВЖТ хорошо иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой.

Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к высвобождению большого количества СЖК непосредственно в портальную систему. Важный путь утилизации СЖК, массивно поступающих в печень при липолизе абдоминального жира – их превращение в глюкозу через процессы глюконеогенеза. Избыточное поступление и окисление СЖК в печени подавляет тормозящее действие инсулина на глюконеогенез. Как результат этого – секреция печенью в кровоток избыточного количества глюкозы. В ответ на ГГ увеличивается синтез инсулина β-клетками поджелудочной железы. ГИ способствует и нарушению связывания и деградации инсулина в гепатоцитах на фоне накопления в них СЖК. Несмотря на то, что обычно ИР связывают с накоплением висцерального жира [15], в ряде исследований была показана взаимосвязь между количеством подкожного жира и ИР как у лиц без СД-2 и ИзМТ [16], так и при СД-2 [17]. Таким образом, было показано, что подкожный жир, который не дренируется в портальную систему, может вызвать ИР другим “непортальным” путем. Эти наблюдения вместе с результатами экспериментальных исследований пошатнули портальную теорию [18] и вызвали к жизни новые научные гипотезы – гипотезу об эктопическом накоплении жира и представление об адипоците как об эндокринном органе.

Теория “эктопического накопления жира”

Основная функция жировой ткани – накопление энергии в адипоцитах в виде ТГ. ТГ могут образовываться из нелипидных предшественников или в результате этерификации СЖК, захваченных из кровотока. Эти внутриклеточные ТГ могут быстро подвергнуться гидролизу липазой с образованием глицерина и СЖК, которые транспортируются в другие ткани для последующего окисления в митохондриях. Внутриклеточное накопление жира происходит в тех случаях, когда окисление жиров в тканях не в состоянии компенсировать их чрезмерное поступление. Это может быть связано с низкой аэробной нагрузкой или низким тонусом симпатической нервной системы (СНС) [19], недостаточным количеством и функциональным состоянием митохондрий в миоцитах (МЦ) – нарушением их окислительной и фосфорилирующей активности [20]. У лиц с более высокой активностью митохондрий, которая поддерживается достаточной физической активностью (ФА), несмотря на ИзМТ, сохраняется чувствительность к инсулину.

Чрезмерное накопление жира в адипоцитах вызывает в последующем его избыточное поступление в кровоток и накопление в других органах: печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, что приводит к нарушению их функции. Цитотоксический эффект СЖК называют липотоксичностью [21]. Избыток жира в печени и мышцах активирует сериновое фосфорилирование инсулинового рецептора и тем самым снижает его активность в этих органах. Снижение активности инсулинового сигнального пути нарушает функционирование внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT и синтез

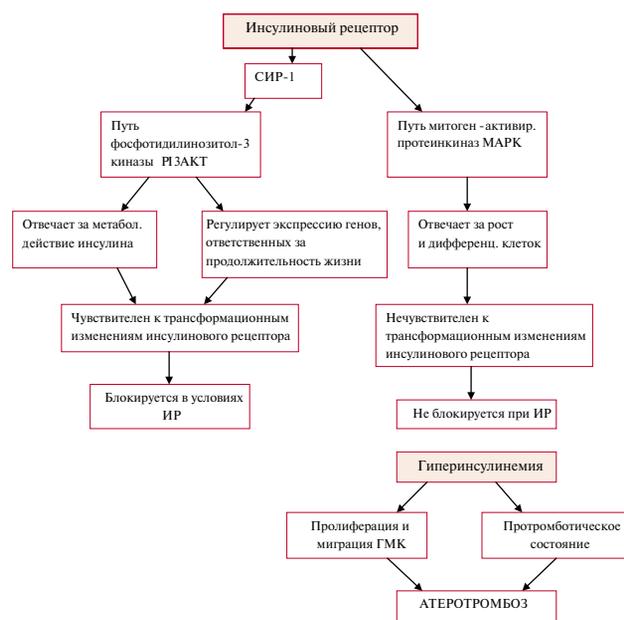


Рис. 2 Сигнальные пути инсулина.

гликогена в мышцах [22], подавляет ингибирующее действие инсулина на глюконеогенез и способствует образованию глюкозы в печени [23].

Внутримышечное накопление СЖК приводит также к дальнейшему нарушению окислительной и фосфорилирующей функций митохондрий. Еще одним примером эктопического накопления жира можно считать липодистрофию – врожденный или приобретенный синдром, при котором в организме отмечается недостаточное количество жировой ткани, эктопическое накопление липидов в печени, скелетной мускулатуре и поджелудочной железе, развитие ИР и СД-2 [24]. Другими словами, недостаток жира в подкожной клетчатке может быть столь же губительным, как и избыток и иметь поразительно схожие метаболические последствия. Связь липодистрофии с нарушением дифференциации преадипоцитов в зрелые адипоциты была продемонстрирована у трансгенных крыс с мутацией в гене ламина А/С (приводит к развитию синдрома преждевременного старения Гатчинсона-Гилфорда) [25].

“Эндокринная” гипотеза

Жировая ткань – эндокринный орган, экспрессирующий и секретирующий множество эндокринных, аутокринных и паракринных факторов [21]. Жировая ткань регулирует целый ряд процессов, определяющих метаболическую функцию, включая адипогенез, метаболизм глюкозы, выработку гормонов и ферментов, ангиогенез, иммунный ответ и гемостаз. Она выделяет цитокины и хемокины, которые могут приводить к метаболическим нарушениям, привлекать провоспалительные Т-лимфоциты, тучные клетки и макрофаги. Провоспалительные цитокины, определяющие развитие хронического вялотекущего воспаления, синтезируются преимущественно в гипертрофированных адипоцитах, преадипоцитах и макрофагах [26] (рисунок 3).

Адипоциты происходят из плюрипотентных стволовых клеток-предшественников. Вначале происходит пролиферация мезенхимальных предшественников, затем остановка их роста и дифференциация в хондроциты,

остеоциты, теноциты, миоциты или адипоциты в зависимости от паракринных, эндокринных и метаболических влияний [27]. Когда потребление энергии соответствует ее расходу (окислению) и процесс адипогенеза не нарушен, образуются маленькие инсулин-чувствительные адипоциты. Когда же потребление энергии превышает расход и/или адипогенез несовершенен, происходит образование гипертрофированных адипоцитов, имеющих существенно более высокую гормональную и провоспалительную активности. Ключевую и до последнего времени недооцененную роль в патогенезе воспаления играют преадипоциты. По мере увеличения степени дифференциации преадипоцитов экспрессия медиаторов воспаления в них падает. Преадипоциты могут вызывать ИР в соседних адипоцитах, передавая им паракринные сигналы [26]. Существенную роль в синтезе патологического спектра провоспалительных цитокинов играют и макрофаги, накапливающиеся в жировой ткани при Ож [28]. Мобилизация макрофагов в жировую ткань происходит вследствие того, что, во-первых, они участвуют в уничтожении избытка некротизированных адипоцитов [29], во-вторых, макрофаги активируются благодаря действию избытка СЖК на их рецепторы к липополисахаридам TLR 4. TLR 4 на адипоцитах и макрофагах являются сенсорами повышенного содержания СЖК. Активированные макрофаги усиливают провоспалительное состояние. Помимо этого секретируемые макрофагами вещества индуцируют выделение СЖК из адипоцитов, что, в свою очередь, нарушает дифференциацию преадипоцитов в зрелые клетки и вызывает дисдифференциацию мезенхимальных прогениторных клеток, еще больше усугубляя развитие провоспалительного фенотипа [21]. Активатором TLR4 являются эндотоксины – циркулирующие липополисахариды (ЛПС), которые продуцируются грамотрицательными микроорганизмами в кишечнике и поступают в кровь в составе хиломикрон. В эксперименте на мышцах и в клинических исследованиях было показано, что этот механизм усиливается на фоне диеты богатой жирами [30]. Эндотоксемия, способствуя воспалению в жировой ткани, может служить триггером развития ИР. Это в наибольшей степени касается пожилых людей, в связи с усилением воспалительного ответа на эндотоксемию [31]. Еще одним последствием избыточного потребления животных жиров можно считать структурные изменения фосфолипидов (ФЛП) мембран клеток и нарушение экспрессии генов, контролирующей проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, что в итоге приводит к развитию ИР.

Ключевая роль воспаления в развитии ИР заключается в активации сериновых киназ, вызывающей фосфорилирование СИР-1 по серину и ингибирующей сигнальный путь инсулина на молекулярном уровне.

ИР и репликативное старение

ИР вступает в сложные двусторонние отношения с процессами клеточного старения, являясь, с одной стороны, их отражением, с другой – фактором влияния. В первую очередь речь идет о взаимосвязи ИР с одними из важнейших маркеров биологического старения и риска развития ССЗ – длиной теломер и активностью теломеразы.

Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящие из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей TTAGGG. Теломеры, защищая

линейные концы хромосом от деградации и слияния, поддерживают стабильность генома. Каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. Это происходит потому, что аппарат репликации клетки не в состоянии обеспечить полную репликацию концов хромосом. После того, как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, т. е. ее неспособность к дальнейшему делению и репарации повреждений (при сохранении метаболической активности). По мере увеличения в тканях с возрастом популяции старых (сенесцентных) клеток, функциональная способность этих тканей снижается и начинает формироваться фенотип старения. Поддерживает длину теломер фермент теломераза, которая достраивает теломерные повторы ДНК. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс и относится к классу рибонуклеиновой кислоты (РНК) -зависимых ДНК-полимераз или обратных транскриптаз. Она включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы. Высокая теломеразная активность наблюдается в эмбриональных, стволовых и раковых клетках, половых клетках человека в течение всей его жизни. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломеразы падает, и их теломеры начинают укорачиваться с каждым делением, т. е. с каждым делением такие клетки приближаются к состоянию старения.

Основной причиной укорочения теломер в течение жизни является окислительный стресс (ОС) и все состояния, с ним связанные: курение, Ож, ИР, хронический стресс. Воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер, а ОС вызывает одноцепочечные разрывы ДНК в теломерных повторах, что способствует ускоренному укорочению теломер при повторных делениях. В клинической практике длина теломер определяется в лейкоцитах, и по существу она отражает длину теломер в стволовых прогениторных клетках. Поэтому укорочение теломер отражает не только репликативную историю лейкоцитов, но и кумулятивный ОС в прогениторных клетках. Именно длина теломер и активность теломеразы являются показателями функционального состояния стволовых прогениторных клеток [32]. Несмотря на относительно высокую теломеразную активность в стволовых клетках, их теломеры все-таки могут подвергаться эрозии. Это было показано у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [33] и на фоне даже незначительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [34]. Все больше доказательств тому, что низкая теломеразная активность и укорочение теломер являются ключевыми компонентами уменьшения резервов стволовых клеток и возраст-ассоциированной дегенерации тканей. ИР, будучи связана с хроническим воспалением, может способствовать укорочению теломер в стволовых клетках и последующему снижению их функциональной способности. Об этом свидетельствуют некоторые клинические работы, демонстрирующие высокую корреляцию скорости укорочения теломер и ИР [35]. При этом сама ИР может быть результатом нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной невысокой длине теломер в стволовых клетках.

Стволовые и прогениторные клетки, участвуя в репарации повреждения и процессах дифференциации тка-

ней, играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, в т. ч. в стенке сосуда [36]. Сохранная эндотелиальная функция — залог благополучия сосудистой стенки. Ответственность за восстановление эндотелия после повреждений лежит в основном на эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПГ). ЭПГ происходят из клеток-предшественников, гемангиобластов, которые дают начало как гемопоэтическим, так и эндотелиальным клеткам. Нехватка ЭПГ при хронических воспалительных заболеваниях является одной из причин того, что репаративные процессы протекают неполноценно, еще более усугубляя ход болезни. Снижение количества ЭПГ связывают как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПГ медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов.

ИР и кардиоваскулярная патология

Возможно, именно ускоренное укорочение теломер в стволовых и прогениторных клетках, является объяснением того, что хроническое воспаление и ОС являются общей патологической платформой большинства ССЗ и возрастных изменений сосудов. Но разрушительное воздействие ИР простирается шире и затрагивает различные звенья сердечно-сосудистого континуума. Установлено, что ИР и компенсаторная ГИ затрагивают ряд механизмов регуляции артериального давления (АД). ГИ способствует увеличению реабсорбции натрия и воды почками, стимулирует центры СНС и активацию Na^+/H^+ — обмена в ГМК сосудов, что вызывает накоплению в них ионов Na^+ и Ca^{+2} и повышение чувствительности к прессорным влияниям катехоламинов и ангиотензина II (АТ II). Фактором стабилизации повышенного уровня АД считают повышение жесткости артерий на фоне ИР. Известно, что повышение артериальной жесткости связано с утолщением комплекса интима-медиа (КИМ), увеличением диаметра центральных артерий, эндотелиальной дисфункцией (ЭД), гиперплазией ГМК, увеличением содержания коллагена, деградацией эластина [37]. Провоспалительные цитокины стимулируют локальную продукцию С-реактивного белка (СРБ) в ГМК сосудов, который играет непосредственную роль в развитии ЭД [38]. ЭД сопровождается усилением секреции вазоконстрикторов — эндотелина, тромбоксана, и снижением секреции вазодилататоров — оксида азота (NO) и простациклина. Стимуляция инсулином локальной РАС сосудов вызывает повышение NADPH-оксидазной активности, снижение биодоступности NO и усиление продукции активных форм кислорода (АФК) [39]. АТ II, ОС, ЭД, провоспалительные цитокины и молекулы адгезии активируют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые вызывают фрагментацию молекул эластина и повышение жесткости коллагена [40]. Активированные ММП способствуют деградации базальной мембраны, усиливают миграцию ГМК и пролиферацию интимы [41]. В условиях ИР за счет активации сигнального пути MAPK усиливается митогенное действие инсулина, также способствующее пролиферации ГМК. ИР и ГИ могут приводить к повышению жесткости артерий еще до развития НТГ и СД, что было показано в группе пожилых пациентов с АГ [42]. Это свидетельствует о существовании других, не связанных с накоплением КПГ механизмов повышения артериальной жесткости на фоне ИР. ИР может вносить свой вклад в течение АГ и на более поздних этапах ее

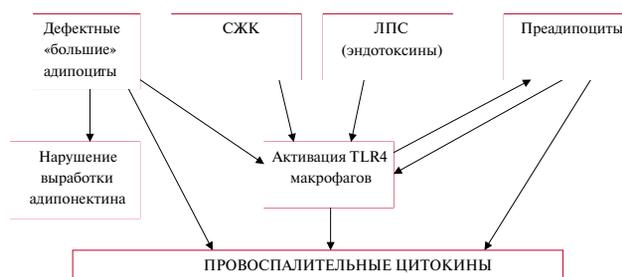


Рис. 3 Роль макрофагов и преадипоцитов в развитии воспаления.

развития. Активация симпато-адреналовой системы (САС) под действием ГИ и повышенного уровня СЖК приводит к нарушению суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, т. е. к развитию ночной гипертензии.

МС характеризуется развитием ДЛП — повышением в сыворотке крови уровня ТГ и снижением ЛВП. В результате увеличения поступления в печень СЖК, активируется синтез липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), богатых ТГ, и поступление их в кровотоки [43]. Удаление ЛОНП из крови происходит под контролем липопротеинлипазы, активность которой зависит от инсулина. В условиях ИР липопротеинлипазы (печеночная и жировой ткани) устойчивы к действию инсулина. Сочетание повышенного синтеза и замедления распада ЛОНП приводит к увеличению концентрации ЛОНП и ТГ. ТГГ вызывает снижение уровня ЛВП и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [44]. ЛНП представлены в основном субфракцией высокоатерогенных мелких плотных частиц. Их способность соединяться с рецепторами ЛНП снижена, поэтому они длительно циркулируют в кровотоке, окисляются, активно захватываются макрофагами. Макрофаги, секретируя ростовые факторы и цитокины, вызывают утолщение стенки сосудов и способствуют развитию атеросклеротических бляшек (АБ) и их дестабилизации.

Показано, что ГИ приводит к гиперфибриногенемии и повышению активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, что снижает фибринолиз. Нарушения в системе фибринолиза способствует прогрессированию атеротромбоза [45].

ИР и продолжительность жизни

ИР имеет большое значение в развитии неблагоприятных фенотипов старения и возраст-ассоциированных заболеваний. Отрицательное влияние ее на продолжительность жизни не столь однозначно. Известно, что нарушение генетической регуляции инсулинового сигнального пути у беспозвоночных приводит к увеличению продолжительности жизни [46]. Но у млекопитающих ситуация более сложная, т. к. инсулиновый путь играет определяющую роль в обмене углеводов и жиров. Тем не менее, ослабление сигнального пути инсулина продлевает жизнь у мыши, что демонстрирует консервацию механизмов регуляции продолжительности жизни в ходе эволюции [47]. Исследования механизмов влияния ИР на продолжительность жизни, проведенные в последнее десятилетие, считаются одними из самых интересных и продуктивных в изучении биологии старения. Обнаружено существование белков FOXO (FOXO1, FOXO3, FOXO4, FOXO6), являющихся антагонистами инсулина по воздействию на продолжительность жизни [48]. Их

функционирование регулируется АКТ-сигнальным путем. Инсулин вызывает их транслокацию из ядра в цитоплазму, а ингибирование инсулинового пути позволяет белкам FOXO усиливать экспрессию антивозрастных генов и ослаблять экспрессию провозрастных генов [49]. До сих пор, однако, неизвестно, играют ли они роль в продлении жизни млекопитающих.

Особенности метаболизма при старении

Старение характеризуется перераспределением жировой ткани, увеличением количества висцерального жира и относительным уменьшением подкожного жира, особенно на периферии [50]. В 70-летнем возрасте по сравнению с 20-летним объем мышц снижается на 40%, объем жировой ткани увеличивается в основном за счет абдоминального жира [51]. Нарушенная с возрастом способность жировой ткани накапливать липиды приводит к усиленному выбросу их в кровотоки, эктопическому накоплению, липотоксичности и метаболическим расстройствам. Этому способствует и наблюдающееся с возрастом ослабление окислительной функции митохондрий [52]. С возрастом нарушается и функция преадипоцитов [53]. Они отличаются пониженными способностями к пролиферации и дифференциации и повышенной чувствительностью к содержанию СЖК [53], которые усиливают секрецию цитокинов преадипоцитами и макрофагами. Даже подкожный жир, выполняющий защитную функцию в молодом возрасте, может становиться дисфункциональным в пожилом возрасте. С возрастом растет и число случаев развития МС. Если в целом в популяции большинства промышленно развитых стран МС регистрируется у 20%, то в возрастной категории 60–69 лет его частота возрастает до 44%, >70 лет составляет 42% [44]. При этом роль МС с возрастом несколько меняется. В Итальянском лонгитудинальном исследовании старения МС не был связан с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) у пожилых [54], и по другим данным увеличение у лиц старшей возрастной категории ИМТ до 27,0 кг/м² не приводило к росту числа ССС и смертности от всех причин [55]. Объяснений может быть несколько. Во-первых, используемое в настоящее время определение МС не учитывает влияния возраста на некоторые диагностические критерии МС. С возрастом взаимоотношение между количеством жировой ткани и ИМТ нарушено вследствие возраст-ассоциированной компрессии тел позвонков, уменьшения мышечной массы и увеличения жировой

ткани [56]. Во-вторых, ИР у пожилых может выполнять адаптивную функцию, обеспечивая первичные защитные механизмы поддержания гомеостаза и выполняя в условиях избыточного питания защитную антиокислительную роль, ограничивая поступление топлива в митохондрии мышц и предупреждая их перегрузку и усиленное образование активных форм кислорода [57]. О защитной роли ИР могут свидетельствовать результаты применения тиаглитазонов, когда на фоне этих препаратов отмечалось снижение ГГ с одной стороны, но увеличение количества ССЗ с другой [58].

Заключение

ИР – благо или зло? Можно ли ответить на этот вопрос однозначно? Всегда считалось, что ИР – это враг, с которым нужно бороться всеми известными способами. Переоценка роли ИР в продлении жизни заставляет взглянуть на эту проблему по-новому. Ведь ИР, с одной стороны, способствует развитию метаболических нарушений и связанных с ними заболеваний (атеросклероз, СД), но с другой стороны, обеспечивает реализацию некоторых защитных механизмов, направленных на более экономный путь энергетического обмена, способствующий долголетию. Дальнейшего изучения требует целый ряд вопросов. Одними из самых важных можно считать: роль клеточного старения в развитии воспалительных изменений жировой ткани, ее дисфункции, перераспределения, различных “возрастных” траекторий метаболических нарушений, изучение факторов, привлекающих макрофаги в жировую ткань и влияющих на их про- и противовоспалительный фенотип у лиц с Ож и без него, вклад врожденных характеристик преадипоцитов (их способности к пролиферации и дифференциации) в нарушение функции жировой ткани с возрастом.

Подводя итог, следует отметить, что дальнейшее изучение патогенеза ИР, механизмов взаимосвязи Ож с воспалением и ИР не только будут способствовать пониманию патофизиологии Ож, но и откроют новые перспективы предупреждения и лечения Ож и возраст-ассоциированных метаболических и ССЗ. При этом нужно помнить, что ИР – лишь одно из последствий Ож наряду с АГ, ГЛП и другими элементами МС. Изолированное снижение ИР вряд ли существенно повлияет на другие признаки МС, и лишь комплексный взгляд на проблему позволит если не остановить эпидемию Ож, то хотя бы предупредить ее разрушительные последствия.

Литература

- Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature* 2008; 451: 716–9.
- Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science* 2002; 296: 1029–31.
- Wilmoth JR, Deegan LJ, Lundstrom H, et al. Increase of maximum life-span in Sweden. *Science* 2000; 289:1861–999, 2366–8.
- R ssner S. Obesity in the elderly – a future matter of concern? *Obes Rev* 2001; 2: 183–8.
- Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 923–34.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulindependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 329: 1988–92.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–28.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629–32.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilhto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066–76.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
- Lechleitner M. Obesity and the metabolic syndrome in the elderly – a mini-review. *Gerontology* 2008; 54: 253–9.
- Bjorntorp P. “Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493–6.

13. Albu JB, Kovera AJ, Johnson JA. Fat distribution and health in obesity. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904: 491–501.
14. Tiengo A, Avogaro P, Del Prato S. Pathogenesis and therapy of plurimetabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996; 6: 187–92.
15. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761–811.
16. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, et al. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997; 46: 1579–85.
17. Abate N, Garg A, Peshock RM, et al. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1684–93.
18. Kuhn TF. The structure of scientific revolutions, 2nd edn. The University of Chicago Press: Chicago; 1962.
19. Snitker S, Tataranni PA, Ravussin E. Respiratory quotient is inversely associated with muscle sympathetic nerve activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3977–9.
20. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 300: 1140–2.
21. Tchkonja T, Corkey BE, Kirkland JL. Current views of the fat cell as an endocrine cell: lipotoxicity. *Endocrine Updates* 2006; 26: 105–18.
22. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–6.
23. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023–8.
24. Robbins DC, Horton ES, Tulp O, et al. Familial partial lipodystrophy: complications of obesity in the non-obese. *Metabolism* 1982; 31: 445–52.
25. Wojtanik KM, Edgemon K, Viswanadha S, et al. The role of LMNA in adipose: a novel mouse model of lipodystrophy based on the Dunnigan-type familial partial lipodystrophy mutation. *J Lipid Res* 2009; 50: 1068–79.
26. Chung S, Lapoint K, Martinez K, et al. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human. *Endocrinology* 2006; 147 (11): 5340–51.
27. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143–7.
28. Jerschow E, Anwar S, Barzilay N, et al. Macrophages accumulation in visceral and subcutaneous adipose tissue correlates with age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (Suppl 1): S179.
29. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46: 2347–55.
30. Erridge C, Attina T, Spickett CM, et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1286–92.
31. Saito H, Sherwood ER, Varma TK, et al. Effects of aging on mortality, hypothermia, and cytokine induction in mice with endotoxemia or sepsis. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 1047–58.
32. Oeseburg H, Westenbrink BD, de Boer RA, et al. Can critically short telomeres cause functional exhaustion of progenitor cells in postinfarction heart failure. *JACC* 2007; 50: 1911–2.
33. Spyridopoulos I, Erben Y, Brummendorf TH, et al. Telomere gap between granulocytes and lymphocytes is a determinant for hematopoietic progenitor cell impairment in patients with previous myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 968–74.
34. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325–30.
35. Vasan RS, Demissie S, Kimura M, et al. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 1138–44.
36. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 703–13.
37. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991; 139: 1119–29.
38. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439–41.
39. Wang M, Zhang J, Jiang LQ, et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007; 50: 219–27.
40. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 195–202.
41. Wang M, Lakatta EG. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging. *Hypertension* 2002; 39: 865–73.
42. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial Stiffness Is Related to Insulin Resistance in Nondiabetic Hypertensive Older Adults; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; 90 (5): 2823–7.
43. Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, et al. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, VLDL kinetics and plasma triglycerides levels in normotriglyceridemic men. *Metabolism* 1981; 30: 165–71.
44. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Assoc* 2002; 287 (3): 356–9.
45. Hyon K, Earl C, Ford S, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey Arthritis & Rheumatism 2007; 57: 1:109–15.
46. Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science* 2003; 299 (5611): 1346–51.
47. Liang H, Masoro EJ, Nelson JF, et al. Genetic mouse models of extended lifespan. *Exp Gerontol* 2003; 38: 1353–64.
48. Wijchers PJ, Burbach JP, Smidt MP. In control of biology: of mice, men and Foxes. *Biochem J* 2006; 397: 233–46.
49. Oh SW, Mukhopadhyay A, Dixit BL, et al. Identification of direct DAF-16 targets controlling longevity, metabolism and diapause by chromatin immunoprecipitation. *Nature Genet* 2006; 38: 251–7.
50. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925–9.
51. Visser M, Langlois J, Guralnik JM, et al. High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 584–90.
52. Kim J, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res* 2008; 102: 401–14.
53. Guo W, Pirtskhalava T, Tchkonja T, et al. Aging results in paradoxical susceptibility of fat cell progenitors to lipotoxicity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1041–51.
54. Motta M, Bennati E, Cardillo E, et al. The metabolic syndrome in the elderly: considerations on the diagnostic criteria of the International Diabetes Federation and some proposed modifications. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 54: 253–9.
55. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1194–203.
56. Volkert D, Berner YN, Berry E, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: geriatrics. *Clin Nutr* 2006; 25: 330–60.
57. Mak HY, Ruvkun G. Intercellular signaling of reproductive development by the *C. elegans* DAF-9 cytochrome P450. *Development* 2004; 131: 1777–86 (2004).
58. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170 (14): 1191–201.

Может ли клопидогрел в полной мере заменить варфарин и дабигатран при фибрилляции предсердий?

Сумароков А. Б.

Институт кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. Москва, Россия

Комментарий на опубликованную статью Шевелева В. И., Канорского С. Г. "Эффективность и безопасность различных способов антитромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста". Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;12 (1):46–53.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 98-99

Поступила 24/06–2013

Принята к публикации 09/07–2013

Can clopidogrel fully substitute warfarin and dabigatran in atrial fibrillation?

Sumarokov A. B.

A. L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Commentary on the paper "Age and effectiveness and safety of various antithrombotic therapy variants in patients with nonvalvular atrial fibrillation" by Shevelev V. I. and Kanorskiy S. G. (Cardiovascular Therapy and Prevention 2013;12 (1):46–53)

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 98-99

При лечении больного с фибрилляцией предсердий (ФП) помимо решения задачи контроля ритма и его частоты, важным направлением является профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО). ФП увеличивает риск инсульта (МИ) и смерти. Частота ишемического МИ (ИМИ) и других ТЭО у больных с ФП ассоциирована с ростом распространенности мерцательной аритмии (МА) среди старших возрастных групп (гр.) населения, требует тщательного подбора дозировок антагонистов витамина К на начальном этапе лечения, обеспечения амбулаторного контроля в дальнейшем. Данный контроль может проводиться лишь при полном понимании сути проводимого лечения самим пациентом, доступности лабораторного контроля для больного, стабильности лекарственного обеспечения, соблюдением достаточной регулярности контроля соматического статуса больного медицинским персоналом. Как показывает многолетняя история профилактики эмболизационных осложнений, при ФП наиболее эффективными средствами их предотвращения до настоящего времени являются препараты, воздействующие на плазменное звено гемостаза – антикоагулянты прямого и непрямого действия. Долгое время основными для этой цели считались препараты – антагонисты витамина К, характерными особенностями которых являются необходимость довольно долгого подбора дозы на старте лечения и возможность геморрагий при передозировке. Новые пероральные антикоагулянты: дабигатран, апиксабан, ривароксабан, создавались как альтернатива варфарину в качестве стандартной терапии больным с ФП.

Особенностью этих препаратов является упрощенный выбор дозы на старте лечения, что делает его удобным для врача и пациента. В то же время отсутствие налаженных методов лабораторного контроля, хотя и облегчает нагрузку на врача стационара (койко-день, лаборатория), вряд ли следует считать абсолютным достоинством препарата. В случае возникновения ситуации, требующей лаборатор-

ного контроля, оценка гемостаза может осуществляться посредством определения уровня X-фактора, некоторыми косвенными методами. Лабораторные методы контроля терапии этими препаратами находятся на стадии доклинических разработок. И все же на старте терапии можно обойтись без регулярного лабораторного мониторинга, что абсолютно необходимо для непрямых антикоагулянтов, максимум кровотечений при терапии которыми приходится на первый мес. лечения.

В недавно опубликованном мета-анализе, посвященном сравнению отдаленных результатов лечения варфарином и новыми антикоагулянтами, проанализированы исследования с продолжительностью наблюдения не менее 1 года [1]. Больные, получавшие новые антикоагулянты, имели более низкий риск МИ всех категорий и системных эмболий – относительный риск [ОР] 0,78, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,67 до 0,92; для ИМИ – ОР 0,87, 95% ДИ от 0,77 до 0,99; для геморрагического МИ – ОР 0,45, 95% ДИ от 0,31 до 0,68; в отношении общей смертности – ОР 0,88, 95% ДИ 0,82 до 0,95; смерти от сердечно-сосудистых причин – ОР 0,87, 95% ДИ от 0,77 до 0,98. В гр. больных, получавших новые антикоагулянты, отмечался более низкий риск внутричерепных геморрагических осложнений – ОР 0,49, 95% ДИ от 0,36 до 0,66. В отношении частоты кровотечений в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) различий между терапией двумя классами препаратов выявлено не было. Таким образом, новые антикоагулянты с благоприятным профилем в отношении своей эффективности и безопасностью показали себя достойной альтернативой варфарину.

Ранее, в исследовании ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) [2] было доказано, что лечение варфарином существенно превосходит по эффективности предотвращения ИМИ терапию антиагрегантными препаратами, включая двойную антиагрегантную терапию (ДАТ). Снижение риска ИМИ соста-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +7 (495) 414–67–89

e-mail: vokoramus@gnicpm.ru

[Сумароков А.Б. – старший научный сотрудник].

вило ~ 40% при сопоставимой частоте кровотечений [3]. В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) было наглядно продемонстрировано преимущество дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сут. над адекватно подобранной дозой варфарина в отношении предотвращения ИМИ, равной частоте интракраниальных кровотечений и незначительном (~ 0,2% повышении частоты новых случаев ИМ). В дозе 110 мг дабигатрана дважды в сут. превентивный эффект в отношении ИМИ был менее выражен, угроза кровотечений была сопоставима с таковой при терапии варфарином. Это демонстрирует, прежде всего, высокую эффективность новых антитромботических препаратов и безопасность, сопоставимую с приемом варфарина. Необходимость регулярного лабораторного контроля в период подбора доз дабигатрана, несомненно, облегчает задачу врача, но не следует забывать о периоде дальнейшего амбулаторного наблюдения за больным, получающим “неконтролируемое лечение”, что особенно важно у больных пожилого возраста, лежащих, имеющих предрасположенность к развитию почечной недостаточности и т. д. Контроль состояния функции почек становится задачей первой необходимости в случае назначения им новых антитромботических средств. На старте лечения повышаются требования к качеству отбора больных для терапии, учету всех показаний и противопоказаний, исключению потенциальных источников кровотечения, прежде всего в ЖКТ, информированию больных об особенностях проводимого лечения. Ссылки на отсутствие необходимости лабораторного контроля при приеме дабигатрана снижает мобилизацию врача в случае возникшего кровотечения.

Европейские рекомендации по лечению больных с ФП, обращая внимание на рост геморрагических осложнений при использовании новых антитромботических средств, рекомендуют воздерживаться от их малообоснованного назначения у больных низкого риска геморрагических осложнений [4]. Однако даже при нулевом значении риска по шкале CHADS-2 вероятность МИ составляет 1,9–3,0% в год, а в шкале CHA-2DS-2VASc при значениях индекса 0–1 балл риск составляет ~ 1,3% в год. Хорошо известно, что препараты, оказывающие влияние преимущественно на клеточные механизмы свертывания: ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и др., уступают по эффективности антикоагулянтам в случаях, когда тромбообразование происходит в венозных сосудах, но в то же время превосходят антикоагулянты в отношении профилактики артериальных тромбозов.

В исследовании Шевелева В. И., Канорского С. Г. [5] на сравнительно небольшой гр. больных с ФП неклапан-

ного происхождения исследовалась эффективность полугодового курса лечения дабигатраном в сравнении с варфарином и клопидогрелом. Авторы указывают на сопоставимую эффективность этих трех средств для профилактики ИМИ. При чтении таблиц 3 и 4 можно отметить, что частота тромбоэмболий (ТЭ) при приеме варфарина и дабигатрана была выше, чем при приеме клопидогрела в 2,5–3 раза, хотя эти различия, скорее всего, не были достоверными (авторы не приводят данные), т. к. исследование выполнено на ограниченном контингенте, что не позволяет провести статистический анализ достаточной мощности. И все же необходимо сказать, что такая тенденция в частоте ИМИ противоречит имеющимся данным многочисленных исследований по данной проблеме и требует пояснений. Недостаточный эффект при профилактике ТЭ на фоне антитромботических средств, скорее всего, связан с неадекватностью терапии (чаще недостаточной дозой препарата), либо с дефектами приема лекарств (пропусками в лечении, прекращением лечения, самостоятельной отменой и т. д.). Неподготовленному читателю не следует переоценивать полученные данные и рекомендовать более широкое применение антиагрегантной (клопидогрел) терапии для профилактики ИМИ при неклапанной ФП. Несколько иная ситуация складывается среди больных с имеющейся ишемической болезнью мозга, уже перенесших МИ и преходящую ишемическую атаку [6]. Проведение ДАТ таким больным противопоказано. По-видимому, у таких больных на сегодняшний день недостаточно используются возможности монотерапии клопидогрелом, т. к. при хорошей ее переносимости частота осложнений при ней ниже, чем на фоне монотерапии аспирином. Новые антиагреганты – тикагрелор, прасугрел – в числе противопоказаний к своему назначению имеют пожилой возраст, малую массу тела, перенесенный МИ. Следует также учитывать, что использование, так называемой, тройной терапии – сочетание лечения АСК, клопидогрелом, например, после ангиопластики или инфаркта миокарда, и назначением варфарина в связи с существующей ФП – ведет к учащению случаев геморрагического МИ. В этой ситуации обнадеживают перспективы применения новых антитромботических препаратов. Представляется, что достигнутые авторами статьи благоприятные результаты лечения клопидогрелом больных с ФП все же не являются результатом подтверждения основной закономерности и требуют определенного осмысления; в то же время полученный опыт лечения дабигатраном заслуживает дальнейшего развития. Предназначение тиенопиридинов – это, прежде всего, предотвращение тромбозов в артериальном русле.

Литература

1. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453–60
2. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events. *Lancet* 2006; 367 (9526):1903–12.
3. Connolly S, Ezekowitz MD. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 365: 981–92.
4. Diagnostics and treatment atrial fibrillation. Guidelines Russian Cardiology Society and, Russian Arrhythmology Society, prepared by working group, headed prof. Sulimov V. A. 2011; 1–84. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. Рабочая группа по подготовке текста под председательством проф. Сулимова В. А., ВНОК 2011; 84 с).
5. Shevelev VI, Kanorsky SG. Efficacy and safety different modes antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in dependence from age. *Cardiovasc ther and prev* 2013; 12 (1): 46–53. Russian (Шевелев В. И. и Канорский С. Г. Эффективность и безопасность различных способов антитромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста, Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;12 (1): 46–53).
6. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; published on-line at <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2013/01/29/STR.0b013e318284056a>

К 80-летию со дня рождения Игоря Сергеевича Глазунова



Имя доктора медицинских наук, профессора Игоря Сергеевича Глазунова широко известно как среди отечественных ученых, так и среди международного сообщества специалистов, занимающихся вопросами эпидемиологии и профилактики заболеваний, а также вопросами политики и стратегии укрепления здоровья населения.

И. С. Глазунов родился 1 июля 1933г в г. Кашин Тверской области. В 1956г закончил лечебный факультет 2-го Московского медицинского института. Через 6 лет после окончания института в 1962г защитил кандидатскую диссертацию “Распространение инфаркта миокарда среди населения некоторых городов СССР в связи с уровнем холестерина крови и питанием”, в которой представлены результаты первого в СССР исследования по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Развивая это направление, И. С. Глазунов разработал и внедрил основы стандартных методов изучения эпидемиологии ССЗ населения России. В период 1967–1968гг И. С. Глазуновым в Институте кардиологии АМН СССР был организован отдел эпидемиологии ССЗ и запланированы основные направления его работы; позднее, в середине 70-х годов, был создан отдел профилактической кардиологии во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР.

В 1968–1974гг И. С. Глазунов работал медицинским советником в отделе исследований по эпидемиологии и медицинской кибернетике, штаб-квартиры ВОЗ (Женева, Швейцария). Там было запланировано и осуществлялось методическое руководство Каунасско-Роттердамским исследованием “Поведенческие и операционные компоненты профилактических программ в здравоохранении”, впоследствии послужившее моделью для планирования международных исследований по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Вернувшись в страну, И. С. Глазунов создает отдел социальной и профилактической кардиологии в рамках Всесоюзного научного кардиологического центра АМН СССР. В 1974–1980гг под его руководством впервые в России планируются и стартуют кооперативные программы профилактики ССЗ: “Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца”, “Профилактика и контроль артериальной гипертонии среди рабочих и служащих”, которые в дальнейшем послужили

основой для написания и защиты кандидатских и докторских диссертаций многочисленных учеников И. С. Глазунова и стали классикой отечественных эпидемиологических и профилактических исследований. На этот период приходится основание секции по эпидемиологии и профилактике международного общества кардиологов, в создании которого также принимал участие И. С. Глазунов.

Итогом многолетних исследований явилась докторская диссертация И. С. Глазунова “Профилактические исследования ишемической болезни сердца среди населения”, которая была защищена им в 1980г.

Важным этапом в научной деятельности И. С. Глазунова явилась разработка в 1981–1983гг концепции интегрированной программы профилактики НИЗ, которая легла в основу создания международной интегрированной программы профилактики ХНИЗ (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention programme – CINDI). Работая в Европейском региональном бюро ВОЗ (Копенгаген, Дания) региональным советником, в 1989–1995гг И. С. Глазунов способствует созданию сети сотрудничающих европейских стран в рамках программы CINDI под эгидой ВОЗ, объединенных общими целями, задачами и протоколом вмешательства.

Благодаря его инициативе и организаторской деятельности эта программа получила развитие в России, объединив около 20 центров Российской Федерации, а ГНИЦПМ приобрел статус Сотрудничающего центра ВОЗ по теме “Разработка и осуществление политики и программ профилактики неинфекционных заболеваний”. При его активном непосредственном участии был создан документ ВОЗ “Стратегия предупреждения хронических заболеваний в Европе”.

С 1983г И. С. Глазунов возглавил отдел профилактики в производственных коллективах, преобразованный в последующем в отдел разработки политики и стратегии профилактики заболеваний и укрепления здоровья ГНИЦПМ Минздрава России. Многочисленные научные разработки отдела приобрели особую актуальность в настоящее время в свете выделения профилактического направления, как одного из приоритетных в здравоохранении страны. Наиболее значимыми из них являются: “Политика и стратегия профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в контексте реформ здравоохранения в России”, “Укрепление здоровья и профилактика неинфекционных заболеваний в России и Канаде”, “Профилактика неинфекционных заболеваний в регионах и других административных единицах России”, “Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации”.

На протяжении ряда лет Игорь Сергеевич являлся членом различных международных профессиональных обществ. В настоящее время профессор И. С. Глазунов ведет плодотворную научно-консультативную деятельность в отделе интегрированных программ профилактики ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России.

Коллеги и ученики, члены редколлегии и сотрудники журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” сердечно поздравляют Игоря Сергеевича Глазунова с юбилеем, желают ему здоровья и успешной работы на благо отечественного здравоохранения!

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

18–20 марта 2014г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в III Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 18–20 марта 2014г в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Болезни органов желудочно-кишечного тракта
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов.

Полная научная программа размещается на официальном сайте Форума за 1,5–2 месяца до начала мероприятия.

Информация о Международном Форуме кардиологов и терапевтов размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров: www.ros cardio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.esculap-med.ru.

Тезисы

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов: Фонд содействия развитию кардиологии “Кардио-прогресс”

127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты:

р/с № 40703810938120000359 в ОАО “Сбербанк России” г. Москва,

БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2014.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 февраля 2014 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. **Объем тезисов** – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В **заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В **содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тезисах не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, ФИО одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в **электронном виде** в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).

- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И. И., Сидоров С. С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению Международного форума кардиологов и терапевтов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”. 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, офис 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359 ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225 к/с 30101810400000000225

Ответственный – вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

e-mail: mmamedov@mail.ru; тел.: 8 926 228 3309

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах “Спутник”, “Салют” и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансферта и культурная программа) является Московский Деловой Центр. По вопросам бронирования гостиницы, трансферта и культурной программы обращаться к Семериковой Татьяне и Лисс Елене: тел./факс: +7 (495) 669–76–95, e-mail: forum.mdc@gmail.com

Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

**III Международный форум кардиологов и терапевтов
Москва, 18–20 марта 2014г**

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____ Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

_____ Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный, с кодом города _____

_____ домашний, с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет

до 3 марта 2014г по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента Российской Федерации в Северо-Кавказском федеральном округе
ГБОУ ВПО “Северо-Осетинская государственная медицинская академия” Минздрава России
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

III НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КAVKAZA

29–30 октября 2013г

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в III Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится 29–30 октября 2013г в г. Владикавказ.

Тематика конференции

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Болезни органов желудочно-кишечного тракта
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа конференции включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.cardioprogress.ru за 15 дней до начала Конференции.

Информация о III Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров: www.ros cardio.ru, www.gpcardio.ru, www.internist.ru, www.esculap-med.ru.

Тезисы

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов. Материалы (тезисы) конференции будут опубликованы в приложении журналу *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*.

Доводим до сведения авторов, что присланные тезисы также будут включены в научные материалы Международного форума кардиологов и терапевтов, который состоится 18–20 марта 2014г в г. Москва.

Стоимость публикации одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (в сумму не входит стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств на публикацию тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213,
ИНН/КПП 7715491092/771501001
ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359
в ОАО “Сбербанк России” г. Москва,
БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах III Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 октября 2013 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. **Объем тезисов** – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В **заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В **содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тезисах не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1. Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2. Создать файл с контактной информацией **Контакт-ИвановИИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, ФИО одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3. Тезисы направить в электронном виде в формате Word на tesis.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И. И., Сидоров С. С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Наиболее интересные научные работы и тезисы будут отобраны для представления в виде устных и стендовых докладов.

По вопросам, связанным с приемом тезисов и участием в научной программе, можете обратиться к Балановой Юлии Андреевне. Тел.: 8926 1267691, E-mail: jevbalan@yandex.ru

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению Московского международного Форума кардиологов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”. 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, офис 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001 ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359 ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225 к/с 30101810400000000225

Ответственный – вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

mmamedov@mail.ru; тел.: 8 926 228 3309

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе III Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника, включая именную бейдж, сертификат и научные материалы конференции без оплаты.

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес Оргкомитета заполненную регистрационную форму по электронной почте: registraciya.cardio@gmail.com

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения конференции гостиницах. По вопросам бронирования гостиницы обращаться к Абаевой Анжеле Юрьевне 89888752775, 88672537728, e-mail: sogma@yandex.ru

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России)

Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел.: 8926 228 3309, 8 (499) 5536903

E-mail: mmamedov@mail.ru

362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.

Тел.: 8 (8672) 53–03–97

E-mail: sogma.rso@gmail.com

Тогузова Залина Асланбековна

Тел.: 89289346927, 89897410391

E-mail: zali.toguzova@yandex.ru

Толпаров Георгий Валерьевич

Тел.: 8962 7467338

E-mail: tolparov@mail.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Владикавказ, 29–30 октября 2013г

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____ Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный с кодом города _____

_____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждаетесь ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **20 октября 2013г** на электронный адрес: registraciya.cardio@gmail.com

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне (Москва). Тел.: 89639906006, E-mail: marikmel@yandex.ru и Толпарову Георгию Валерьевичу (Владикавказ) Тел.: 8962 7467338, E-mail: tolparov@mail.ru

Леркамен®

лерканидипин

Леркамен® – первый лерканидипин
на российском фармацевтическом рынке*



Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача

Леркамен® – эффективное снижение
АД и хорошая переносимость



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

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению от (09.04.12)

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

* ГРПС Дата инструкции 09.04. 2012

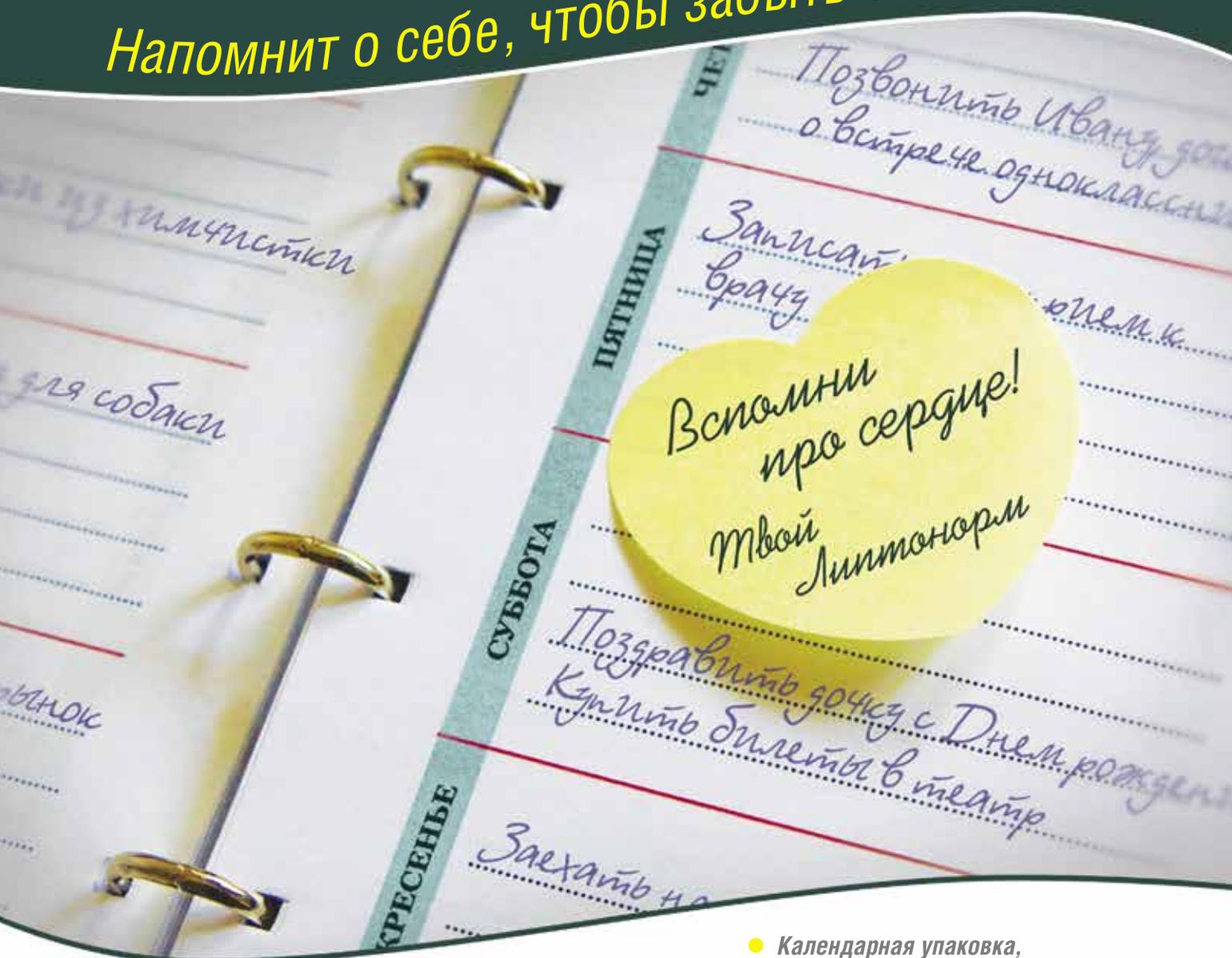
по лицензии RECORDATI

Липтонорм®

Фармстандарт

АТОРВАСТАТИН

Напомнит о себе, чтобы забыть о болезни!



- Календарная упаковка, позволяющая контролировать регулярный прием препарата
- Средняя стоимость одного дня лечения – 10 рублей¹
- Доказанная терапевтическая эквивалентность оригинальному аторвастатину²

¹ Расчет произведен исходя из средней стоимости упаковки препарата Липтонорм по данным ЦМИ «Фармэксперт», 2011 г.

² Оганов Р. Г., Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). Кардиоваск. тер. и профилактика. 2006; 6: 95–107.

РУ ПП № 0161655/01

